

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



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

УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2023. Том XXV. № 4

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 (Филадельфия, США) – профессор

В.А. Порханов (Краснодар, Россия) – академик РАН,
д. м. н., профессор

Л.М. Рошаль (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

Г.Т. Сухих (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н.,
профессор

В.А. Ткачук (Москва, Россия) – академик РАН, д. б. н.,
профессор

М.Ш. Хубутия (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н.,
профессор

А.М. Чернявский (Новосибирск, Россия) – д. м. н.,
профессор, член-корреспондент РАН

В.П. Чехонин (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н.,
профессор

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН,
д. м. н., профессор

П.К. Яблонский (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н.,
профессор

THE OFFICIAL JOURNAL OF ALL-RUSSIAN PUBLIC
ORGANIZATION OF TRANSPLANTOLOGISTS
«RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY»

2023. Vol. XXV. № 4

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
Интернет-сайт журнала: <http://journal.transpl.ru>
Научная электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

Address for correspondence:

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

Подписной индекс в каталоге почты России – ПН380

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Трансплантационная хирургия: высший пилотаж vs ящик пандоры?

С.В. Готье

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Случай успешной двухэтапной резекции трансплантата печени по методике ALPPS при прогрессировании гепатоцеллюлярного рака

Д.А. Гранов, В.Н. Жуйков, И.И. Тилеубергенов, И.О. Руткин, А.А. Поликарпов, А.Р. Шералиев, М.В. Роздобара

Изменения показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов

А.О. Шевченко, И.Ю. Тюняева, М.М. Лысенко, Н.Н. Колоскова, Д.А. Сайдулаев, С.И. Зубенко, Е.А. Вакурова, С.О. Шарапченко

Лечение сосудистых осложнений после ортотопической трансплантации печени. Опыт регионального центра

В.Л. Коробка, М.Ю. Кострыкин, М.В. Малеванный, О.В. Котов, Р.В. Коробка, Е.С. Пак, Ю.В. Хоронько, Н.Г. Сапронова, И.А. Суханов, Р.Ю. Хоронько

Оценка параметров системы гемостаза у реципиентов после родственной трансплантации правой доли печени

А.Х. Бабаджанов, З.Р. Хайбуллина, Э.К. Тургунбаев, Ш.У. Маткаримов

Применение тулиевого лазера в интервенционной бронхоскопии у реципиентов легких

М.Т. Беков, И.В. Пашков, Р.А. Латыпов, Д.О. Олешкевич, К.С. Смирнов, Я.С. Якунин, Н.А. Кузнецов, Т.С. Лобова, А.З. Гулуев, С.В. Готье

Сосудистые осложнения после трансплантации печени – современные методы диагностики и лечения. Обзор мировой литературы

К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, М.М. Акбаров

Клинический случай длительного функционирования трансплантата почки без иммуносупрессивной терапии у реципиентки после трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток

Н.В. Шмарина, Н.В. Боровкова, Е.С. Столяревич, В.А. Васильева, Р.В. Сторожев, И.В. Дмитриев, А.Г. Балкаров, Е.Н. Паровичникова

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 Transplant surgery: aerobatics vs pandora's box?
S.V. Gautier

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

- 8 Successful two-stage transplant hepatectomy using the ALPPS procedure for advanced hepatocellular cancer
D.A. Granov, V.N. Zhuikov, I.I. Tileubergenov, I.O. Rutkin, A.A. Polikarpov, A.R. Sheraliev, M.V. Rozdobara
- 17 Changes in common carotid artery elasticity in solid organ recipients
A.O. Shevchenko, I.Yu. Tyunyaeva, M.M. Lysenko, N.N. Koloskova, D.A. Saydulaev, S.I. Zubenko, E.A. Vakurova, S.O. Sharapchenko
- 22 Treatment of vascular complications following orthotopic liver transplantation. The experience of a regional center
V.L. Korobka, M.Yu. Kostrykin, M.V. Malevanny, O.V. Kotov, R.V. Korobka, E.S. Pak, Yu.V. Khoronko, N.G. Sapronova, I.A. Sukhanov, R.Yu. Khoronko
- 32 Evaluation of hemostasis parameters in recipients after related right lobe liver transplantation
A.H. Babadjanov, Z.R. Khaibullina, E.K. Turgunbaev, S.U. Matkarimov
- 41 Thulium fiber laser use in interventional bronchoscopy in lung recipients
M.T. Bekov, I.V. Pashkov, R.A. Latypov, D.O. Oleshkevich, K.S. Smirnov, Ya.S. Yakunin, N.A. Kuznetsov, T.S. Lobova, A.Z. Guluev, S.V. Gautier
- 46 Vascular complications after liver transplantation: contemporary approaches to detection and treatment. A literature review
K.O. Semash, T.A. Dzhanbekov, M.M. Akbarov
- 73 Case report on prolonged kidney graft survival without immunosuppressive therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
N.V. Shmarina, N.V. Bоровkova, E.S. Stolyarevich, V.A. Vasilyeva, R.V. Storozhev, I.V. Dmitriev, A.G. Balkarov, E.N. Parovichnikova

Клинический случай рецидива aHUS после аллогенной трансплантации трупной почки
С.В. Попов, А.М. Есаян, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, Е.В. Ломоносова, В.В. Перепелица, О.А. Воробьева, А.В. Садовникова, Т.А. Лелявина

Миелоидная саркома трансплантата почки: клиническое наблюдение и актуальность междисциплинарного подхода в терапии и диагностике
Н.А. Чичагова, Д.В. Гоголев, Д.О. Кузьмин, А.Н. Ананьев, А.А. Кутенков, А.А. Галкин, Т.Б. Капитульская, Д.Д. Федотова, И.В. Ульянкина, О.Н. Резник, С.Ф. Багненко

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Пятилетний опыт трансплантации сердца в Ростовской области
В.Л. Коробка, М.Ю. Кострыкин, А.А. Дюзиков, В.Д. Шамханьянц, Д.К. Лобачев, О.В. Котов, А.А. Карташов, А.В. Сумин, М.В. Гуснай, А.И. Трапезникова, Е.А. Кудряшова, Р.В. Коробка

Случай успешной ортотопической ретрансплантации сердца у ребенка 11 лет
И.Ю. Иванов, В.С. Калмыков, В.К. Гребенник, И.К. Исмаил-заде, Г.И. Ишмухаметов, Я.А. Дьяченко, Н.С. Майстренко, В.И. Джум, О.А. Хатнюк

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Биологические свойства макропористого криоструктурата на основе компонентов внеклеточного матрикса
А.М. Григорьев, Ю.Б. Басок, А.Д. Белова, Н.П. Шмерко, А.М. Суббот, В.К. Кулакова, В.И. Лозинский, В.И. Севастьянов

Оценка действия мезенхимальных стромальных клеток из различных источников на пролиферацию хондроцитов человека
А.Д. Белова, Ю.Б. Басок, А.М. Григорьев, Л.А. Кирсанова, Е.Г. Кузнецова, И.В. Вахрушев, А.В. Ковалев, К.Н. Ярыгин, В.И. Севастьянов

ТРАНСПЛАНТОМИКА

Диагностическая значимость TGF- β 1 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки
О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко, Д.А. Великий, О.Е. Гичкун, Е.С. Столяревич, Н.П. Можейко, Д.А. Сайдулаев, Р.М. Курабекова, Е.А. Вакурова, А.А. Мамедова, М.А. Особливая

80 Clinical case of recurrent aHUS after allogeneic cadaveric kidney transplantation
S.V. Popov, A.M. Esayan, R.G. Guseynov, I.N. Orlov, E.V. Lomonosova, V.V. Perepelitsa, O.A. Vorobyeva, A.V. Sadovnikova, T.A. Lelyavina

86 Donor-derived myeloid sarcoma in a kidney transplant recipient: clinical case study and relevance of a multidisciplinary approach in therapy and diagnosis
N.A. Chichagova, D.V. Gogolev, D.O. Kuzmin, A.N. Ananyev, A.A. Kutenkov, A.A. Galkin, T.B. Kapitulsкая, D.D. Fedotova, I.V. Ulyankina, O.N. Reznik, S.F. Bagненко

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

96 A 5-year single-center experience in heart transplantation in Rostov oblast
V.L. Korobka, M.Yu. Kostrykin, A.A. Duzhikov, V.D. Shamkhanyants, D.K. Lobachev, O.V. Kotov, A.A. Kartashov, A.V. Sumin, M.V. Gusnay, A.I. Trapeznikova, E.A. Kudryashova, R.V. Korobka

102 A case of successful orthotopic heart retransplantation in an 11-year-old child
I.Yu. Ivanov, V.S. Kalmykov, V.K. Grebennik, I.K. Ismail-zade, G.I. Ishmukhametov, Ya.A. Dyachenko, N.S. Maistrenko, V.I. Dzhum, O.A. Khatnyuk

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

109 Biological properties of macroporous cryostructure based on extracellular matrix components
A.M. Grigoriev, Yu.B. Basok, A.D. Belova, N.P. Shmerko, A.M. Subbot, V.K. Kulakova, V.I. Lozinsky, V.I. Sevastianov

121 Evaluation of the effect of mesenchymal stromal cells from different sources on human chondrocyte proliferation
A.D. Belova, Yu.B. Basok, A.M. Grigoriev, L.A. Kirsanova, E.G. Kuznetsova, I.V. Vakhrushev, A.V. Kovalev, K.N. Yarygin, V.I. Sevastianov

TRANSPLANTOMICS

130 Diagnostic significance of TGF- β 1 in kidney recipients with graft dysfunction
O.P. Shevchenko, S.O. Sharapchenko, D.A. Velikiy, O.E. Gichkun, E.S. Stolyarevich, N.P. Mozheiko, D.A. Saydulaev, R.M. Kurabekova, E.A. Vakurova, A.A. Mamedova, M.A. Osoblivaya

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Редкий случай острого деструктивного панкреатита у пациентки с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе: трудности диагностики и лечения

В.А. Степанов, О.Н. Ветчинникова

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

Нормотермическая аутоперфузия сердечно-легочного комплекса *ex vivo*: оценка функционального статуса и метаболизма

А.Р. Таркова, И.С. Зыков, М.О. Жульков, А.В. Протопопов, Я.М. Смирнов, А.Г. Макаев, А.В. Гусева, Ф.Ю. Косимов, М.Н. Муртазалиев, А.Д. Лиманский, Д.А. Сирота, Е.Э. Кливер, В.Е. Кливер, А.М. Волков, А.М. Чернявский

Оценка безопасности применения фемтосекундного лазера для выкраивания лимбальных трансплантатов роговицы

О.Н. Неведова, Б.Э. Малюгин, С.А. Борзенко, М.Ю. Герасимов, Д.С. Островский, А.В. Шацких

Социальные основы диалога о посмертном донорстве органов

О.Н. Резник, А.О. Резник

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА ЛЕОНИДА СЕМЕНОВИЧА БАРБАРАША

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

Перечень материалов, опубликованных в 2023 году в журнале «Вестник трансплантологии и искусственных органов»

RENAL REPLACEMENT THERAPY

139 A rare case of acute destructive pancreatitis in a patient with chronic kidney disease on peritoneal dialysis: diagnostic and treatment challenges

V.A. Stepanov, O.N. Vetchinnikova

ORGAN DONATION

150 Normothermic *ex vivo* heart and lung autoperfusion: assessment of functional status and metabolism

A.R. Tarkova, I.S. Zykov, M.O. Zhulkov, A.V. Protopopov, Ya.M. Smirnov, A.G. Makaev, A.V. Guseva, F.Yu. Kosimov, M.N. Murtazaliev, A.D. Limansky, D.A. Sirota, E.E. Kliver, V.E. Kliver, A.M. Volkov, A.M. Chernyavsky

160 Safety assessment of the femtosecond laser in corneal limbal graft excision

O.N. Nefedova, B.E. Malyugin, S.A. Borzenok, M.Yu. Gerasimov, D.S. Ostrovsky, A.V. Shatskikh

174 Social bases for the dialogue on deceased organ donation

O.N. Reznik, A.O. Reznik

IN MEMORY OF LEONID SEMENOVICH BARBARASH

INFORMATION

183 Instructions to authors

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

189 List of articles, published in 2023 in «Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs»

ТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ХИРУРГИЯ: ВЫСШИЙ ПИЛОТАЖ VS ЯЩИК ПАНДОРЫ?

Глубокоуважаемые коллеги!

25 сентября 2023 года в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ состоялось выездное заседание Бюро секции клинической медицины Отделения медицинских наук Российской академии наук «Современная трансплантология: сложные хирургические решения и векторы научного поиска». Заседание явилось частью VI Российского национального конгресса с международным участием «Трансплантация и донорство органов».

Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко отметил, что трансплантология в нашей стране активно развивается, открываются новые трансплантологические центры: в 37 регионах нашей страны функционируют 67 учреждений, оказывающих трансплантологическую помощь, качество и результаты которой соответствуют мировому уровню. Современная трансплантология представляет собой яркий пример сочетания достижений высокотехнологичной медицины и прорывных научных результатов. И все это в кратчайшие сроки транслируется в практику.

Руководитель секции клинической медицины Отделения медицинских наук РАН академик И.В. Решетов подчеркнул, что заседание является частью общей плановой деятельности научного совета по хирургическим наукам Отделения медицинских наук РАН. Более того, проведение этого мероприятия в формате программы конгресса трансплантологов является весьма эффективным, так как позволило привлечь к участию и обсуждению наиболее широкий круг специалистов, ученых и практиков, – более 500 человек.

Академик РАН С.В. Готье выступил с докладом «Трансплантационная хирургия: высший пилотаж vs ящик пандоры?» и подчеркнул, что даже блестящее хирургическое решение является только началом большого пути сохранения жизни и работоспособ-



TRANSPLANT SURGERY: AEROBATICS VS PANDORA'S BOX?

Dear colleagues,

On September 25, 2023, the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs hosted a retreat by the Bureau of the Clinical Medicine Section of the Department of Medical Sciences, Russian Academy of Sciences. The retreat, titled «Modern Transplantology: Complex Surgical Solutions and Vectors of Scientific Inquiry», was held as part of the 6th Russian National Congress «Transplantation and Organ Donation», featuring international participants.

Russia's Minister of Health, Mikhail Murashko, noted that transplantology is rapidly developing and flourishing in Russia and that new transplant centers are coming up: there are 67 transplant care institutions in 37 federal subjects across the country; the quality and outcomes of this care are consistent with highest global standards. Modern transplantology represents a striking example of a blend between advances in high-tech medicine and scientific breakthroughs. And all this is translated into practice in a short time frame.

Head of the Clinical Medicine Section of the Department of Medical Sciences, Russian Academy of Sciences, Academician Igor Reshetov, emphasized that the session is a part of the general planned activity of the Research Council on Surgical Sciences of the Department of Medical Sciences, Russian Academy of Sciences. Moreover, holding this event as a program under the Congress of Transplantologists is very effective, as it enabled a wide range of specialists – researchers and practitioners, over 500 people – to participate and discuss.

Sergey Gautier, a fellow of the Russian Academy of Sciences, presented a report titled «Transplant surgery: aerobatics vs pandora's box?». In the presentation, he emphasized that even a brilliant surgical solution is only the beginning of a long journey to preserving a patient's

ности пациента. Трансплантационная хирургия должна создать условия для адекватного функционирования трансплантата в организме реципиента. Успех базируется не только на безупречной хирургии, но и на понимании и прогнозировании физиологических и патофизиологических процессов, происходящих как в самом донорском органе, так и в организме реципиента сразу после перфузии донорского органа. Тут и открывается тот самый ящик Пандоры, содержащий множество диагностических, лекарственных и хирургических протоколов, применяемых для мониторинга и своевременной коррекции функций биосистемы «донорский орган – реципиент».

Анализ проблем, достижений и перспектив в этой мультидисциплинарной области включал широкий комплекс вопросов, касающихся трансплантации и донорства органов («Высокотехнологичная двухэтапная мультиорганная эксплантация у доноров: от нефрэктомии до перфузии органов *ex vivo*», А.В. Шабунин и М.Г. Минина); осложнений трансплантационной хирургии («Ранние и поздние хирургические осложнения у реципиентов печени: визуализация и стратегия малоинвазивной коррекции», Д.А. Гранов и И.И. Тилеубергенов); патофизиологии поддержания жизни реципиента при трансплантации (В.Н. Попцов), трансплантации печени (А.Р. Монахов); хирургических и перфузионных технологий при трансплантации легких (И.В. Пашков); хирургии трансплантации сердца и механической поддержки кровообращения (Т.А. Халилулин). Анализ наиболее значимых научных результатов, имеющих перспективы практической реализации, представил член-корреспондент РАН А.О. Шевченко в докладе «Активное долголетие реципиентов донорских органов: от хирургии до протеомики».

В обсуждении приняли участие действительные члены Российской академии наук А.Ш. Ревивили, М.Ш. Хубутия, член-корреспондент РАН А.М. Чернявский, академик НАН Республики Беларусь Ю.П. Островский.

Заседание бюро секции клинической медицины Отделения медицинских наук, посвященное проблемам трансплантологии, явилось значимым и резонансным событием для медицинской науки и всей отрасли здравоохранения. Оно показало высокий уровень научных исследований в этой области, их направленность на достижение практического результата, на создание отечественного высокотехнологичного оборудования, в частности для перфузии донорских органов; систем механической поддержки кровообращения для укрепления технологического суверенитета нашей страны.

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



life and keeping his or her fit. Transplant surgery must create the necessary conditions for a graft to function adequately in the recipient's body. Success is based not only on a perfect surgery, but also on understanding and predicting the physiological and pathophysiological processes occurring both in the donor organ itself and in the recipient's body immediately after organ perfusion. This is where the Pandora's box opens, bringing along a variety of diagnostic, drug and surgical protocols used for monitoring and early correction of the functions of the «donor organ/recipient» biosystem.

Analysis of problems, achievements and prospects in this multidisciplinary field included a wide range of issues relating to organ transplantation and donation («High-tech two-stage multi-organ explantation in donors: from nephrectomy to *ex vivo* organ perfusion», A.V. Shabunin and M.G. Minina); complications of transplant surgery («Early and late surgical complications in liver recipients: visualization and minimally invasive intervention strategy», D.A. Granov and I.I. Tileubergenov); pathophysiology of life support for transplant recipients (V.N. Poptsov), liver transplantation (A.R. Monakhov); surgical and perfusion techniques in lung transplantation (I.V. Pashkov); heart transplant surgery and mechanical circulatory support (T.A. Khalilulin). An analysis of the most significant scientific achievements with prospects for practical implementation was presented by an associate member of the Russian Academy of Sciences, A.O. Shevchenko, in his report titled «Active Longevity of Organ Recipients: from Surgery to Proteomics».

Full members of the Russian Academy of Sciences A.S. Revishvili and M.S. Khubutia, associate member of the Russian Academy of Sciences A.M. Chernyavsky, and a fellow of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus Y.P. Ostrovsky, all participated in the discussion.

The meeting by the Bureau of the Clinical Medicine Section of the Department of Medical Sciences, which was devoted to the challenges of transplantology, was a significant and high-profile event for medical science and the entire healthcare industry. It showed the high level of scientific research in this field, its focus on achieving practical results, on creating Russian high-tech equipment, particularly for donor organ perfusion, mechanical circulatory support systems, to strengthen our country's technological sovereignty.

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-8-16

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ДВУХЭТАПНОЙ РЕЗЕКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ ПО МЕТОДИКЕ ALPPS ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Д.А. Гранов, В.Н. Жуйков, И.И. Тилеубергенов, И.О. Руткин, А.А. Поликарпов, А.Р. Шералиев, М.В. Роздобара

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

В представленном наблюдении у пациента после выполненной трансплантации печени (ТП) в рамках Миланских критериев по поводу гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) через 16 месяцев выявлено прогрессирование заболевания в трансплантате, левом легком и бронхопальмональных лимфоузлах. На фоне проведения комбинированного лечения в виде химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА), системной таргетной терапии и стереотаксической лучевой терапии на метастатический узел левого легкого достигнута стабилизация заболевания по внепеченочным очагам. В сложившейся ситуации резекция трансплантата печени рассматривалась нами как единственная лечебная опция, дающая шанс на значимое продление жизни пациента. Однако обширная резекция правой доли печени представлялась небезопасной ввиду ряда лимитирующих факторов: пограничный объем функционального резерва остающейся части печени: Future Liver Remnant (FLR) – 599 см³ (32%); скорость элиминации индоциалина зеленого из плазмы – plasma disappearance rate (PDR) – 12,3%/мин; инвазия опухоли бассейна средней печеночной вены. В этом случае эмболизация правой ветви воротной вены (ПВВВ) могла способствовать викарной гипертрофии остающейся части печени, но срок ее ожидания обычно превышает три-четыре недели, и ПВВВ на тот момент уже была частично заблокирована опухолью. Единственным вариантом хирургического вмешательства являлась, по нашему мнению, двухэтапная резекция печени по методике Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS), несмотря на отсутствие литературных данных о выполнении подобных операций на трансплантате печени. На 5-е послеоперационные сутки от первого этапа была достигнута гипертрофия FLR – 799 см³, что позволило относительно безопасно провести второй этап вмешательства. Грамотная тактика в отношении медикаментозного обеспечения в условиях ОРИТ и проведения заместительной почечной терапии позволили справиться с сепсисом и острой почечной недостаточностью – превалирующими осложнениями в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени, Миланские критерии, резекция трансплантата печени, Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS).

SUCCESSFUL TWO-STAGE TRANSPLANT HEPATECTOMY USING THE ALPPS PROCEDURE FOR ADVANCED HEPATOCELLULAR CANCER

D.A. Granov, V.N. Zhuikov, I.I. Tileubergenov, I.O. Rutkin, A.A. Polikarpov, A.R. Sheraliev, M.V. Rozdobara

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

In the presented case, after liver transplantation (LT) for hepatocellular cancer (HCC), the disease progressed in the graft, left lung and bronchopulmonary lymph nodes after 16 months, according to the Milan criteria. Against the background of combined treatment – hepatic artery chemoembolization (HAC), systemic targeted therapy and

Для корреспонденции: Жуйков Владимир Николаевич. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (965) 033-19-34. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

Corresponding author: Vladimir Zhuikov. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (965) 033-19-34. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

stereotactic radiotherapy for metastatic node of the left lung – HCC in the extrahepatic foci was stabilized. In this situation, we considered resection of the liver transplant as the only therapeutic option that provides a chance for significant prolongation of the patient's life. However, extensive resection of the right liver lobe seemed unsafe due to a number of limiting factors – borderline functional residual capacity of the remaining liver: future liver remnant (FLR), 599 cm³ (32%); plasma disappearance rate (PDR), 12.3%/min; tumor invasion of the middle hepatic vein basin. In this case, right portal vein branch (RPVB) embolization could promote vicarious hypertrophy of the remaining part of the liver, but the waiting period usually exceeds three to four weeks, and the RPVB was already partially blocked by the tumor at that time. The only option for surgical intervention was, in our opinion, two-stage hepatectomy according to the Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) procedure, despite the absence of literature data on the performance of such operations on a liver transplant. On postoperative day 5 from the first stage, a 799 cm³ FLR hypertrophy was achieved, which allowed to perform the second stage of intervention relatively safely. Competent tactics regarding medication in the intensive care unit (ICU) and renal replacement therapy allowed to cope with sepsis and acute renal failure – the prevailing postoperative complications.

Keywords: hepatocellular cancer, liver transplantation, Milan criteria, transplant hepatectomy, Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS).

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация печени (ТП) является наиболее эффективным способом лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) на фоне цирроза печени. Строгий отбор реципиентов в соответствии с современными критериями позволяет достигать приемлемых результатов. Общеизвестные и наиболее распространенные в клинической практике Миланские критерии демонстрируют 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) по разным источникам около 70–80% [1, 2]. Имеющиеся литературные данные позволяют рассматривать возможность расширения показаний к ТП при ГЦР. Использование Калифорнийских критериев и критериев «до семи» несколько ухудшает отдаленные результаты: ОВ – 75 и 71% соответственно [2]. Несмотря на удовлетворительные показатели выживаемости, агрессивность опухоли и проводимая в послеоперационном периоде иммуносупрессия приводят к возникновению рецидива заболевания в 15–20% случаев в течение двух лет [3]. В текущих реалиях имеется широкий арсенал возможностей лечения рецидива в виде системных противоопухолевых таргетных препаратов, методов локорегионарной терапии: химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА), радиочастотной абляции (РЧА) и резекции трансплантата печени. Согласно имеющимся данным ряда авторов, активная радикальная хирургическая тактика при технической возможности ее выполнения демонстрирует наилучшие показатели выживаемости после возникновения рецидива. Доказано, что невозможность выполнения резекции является независимым предиктором плохого прогноза [4]. Медиана выживаемости после рецидива опухоли составляет 65 месяцев у пациентов с ГЦР, поддающихся хирургическому лечению, по сравнению с 5 месяцами у пациентов, не подходящих для хирургического вмешательства [5]. В одноцентровом ретроспективном исследовании, оценивав-

шем 106 пациентов с рецидивом ГЦР после ТП, было продемонстрировано, что пациенты с проведенным хирургическим вмешательством имели значительно более длительную выживаемость (27,8 мес.) по сравнению с теми, кому проводилось системное лечение (3,7 мес.) [6]. Имеющиеся в доступе данные о выполнении резекции трансплантата представляются крайне скудными (менее 2000 операций) ввиду объективной сложности технического исполнения и рисков развития пострезекционной печеночной недостаточности. Операция – двухэтапная резекция печени – ALPPS – вариант агрессивного подхода при недостаточном резерве печени. В изученных нами источниках наиболее частым объемом резекции трансплантата были бисегментэктомии. Обширные резекции печени выполнялись крайне редко. Упоминаний в литературе о выполнении двухэтапной резекции печени по методике ALPPS у пациентов с рецидивом ГЦР в трансплантате встречено не было.

ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент 45 лет, диагноз: «гепатоцеллюлярный рак cT2N0M0 2-й ст. G3. BCLC A. на фоне цирроза печени Чайлд–Пью В., MELD 23; хронический вирусный гепатит С с 2014 г. (полная эрадикация после проведения противовирусной терапии в 2015 г.); хронический вирусный гепатит В».

По данным компьютерной томографии (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием 10.06.2019 г.: узел ГЦР в 7-м сегменте печени 25 × 21 мм, цирроз печени. Уровень АФП от 15.06.2019 г. – 3,5 МЕ/мл. В июле 2019 г. внесен в лист ожидания для выполнения ортотопической трансплантации печени в клинике РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова. В неоадьювантном режиме выполнена химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) 23.07.2019 г. По данным контрольной КТ органов брюшной полости 23.04.2020 г. (9 мес. после ХЭПА):

полный ответ (CR) согласно mRECIST; узел ГЦР тотально содержит эмболизат, аваскулярен, размерами 18×14 мм. По данным КТ органов брюшной полости 09.09.2020 г. (14 мес. после ХЭПА): прогрессирование заболевания (PD) согласно mRECIST; узел ГЦР васкуляризован, в динамике увеличился в размере – 41×31 мм. Также отмечено нарастание АФП в динамике – 09.09.2020 г. – 35 МЕ/мл. Пациенту произведена повторная ХЭПА 30.09.2020 г.

В последующем выполнена ТП от посмертного донора по методике *piggy back* 01.10.2020 г. Срок нахождения в листе ожидания составил 13 месяцев. На момент ТП опухолевый процесс в печени находился в рамках Миланских критериев. В раннем послеоперационном периоде 07.10.2020 г. выполнена механическая эмболизация селезеночной артерии с целью коррекции «синдрома обкрадывания» печеночного артериального кровотока селезеночной артерией. В послеоперационном периоде получал в качестве иммуносупрессии стандартную трехкомпонентную схему: такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон. На амбулаторном этапе лечения произведена коррекция иммуносупрессии: эверолимус, такролимус. Прогрессирование основного заболевания отмечено через 16 месяцев после ТП. По данным КТ 01.02.2022 г., в 8-м сегменте печени выявлен узел ГЦР 52×48 мм, увеличение парааортальных и бронхопульмональных лимфатических узлов, а также метастатический очаг в третьем сегменте левого легкого 17 мм. Очаг в легком гистологически верифицирован. Назначена терапия левватинибом

с марта 2022 г. В сентябре 2022 г., по данным КТ, продолженный рост очагов в трансплантате, левом легком и лимфатических узлах. В сентябре 2022 г. выполнена ХЭПА, получен полный ответ (CR) на лечение согласно критериям mRECIST. В феврале 2023 г. – стереотаксическая лучевая терапия на зону метастаза в левом легком и бронхопульмональные лимфатические узлы слева. Результаты лечения расценены как стабилизация процесса. Уровень АФП от марта 2023 г. – 9 МЕ/мл.

С учетом стабилизации опухолевого процесса в легких и медленного роста в печени стало ясно, что единственным методом, дающим шанс на значимое продление жизни, может быть удаление опухоли из трансплантата печени.

Однако в сложившихся условиях обширная резекция правой доли печени представлялась невозможной в силу недостаточного функционального резерва остающейся части печени: *Future Liver Remnant (FLR)* – 599 см^3 (32%) (рис. 1); скорость элиминации индоцианина зеленого из плазмы – *plasma disappearance rate (PDR)* – 12,3%.

В этой ситуации теоретически эмболизация правой ветви воротной вены могла способствовать викарной гипертрофии остающейся части печени, но срок ее ожидания обычно превышает три-четыре недели. При этом понимая, как поведет себя трансплантат, не было. К тому же правая ветвь воротной вены на тот момент уже была заблокирована опухолью (рис. 2) то есть гипертрофия уже состоялась, но была явно недостаточной.

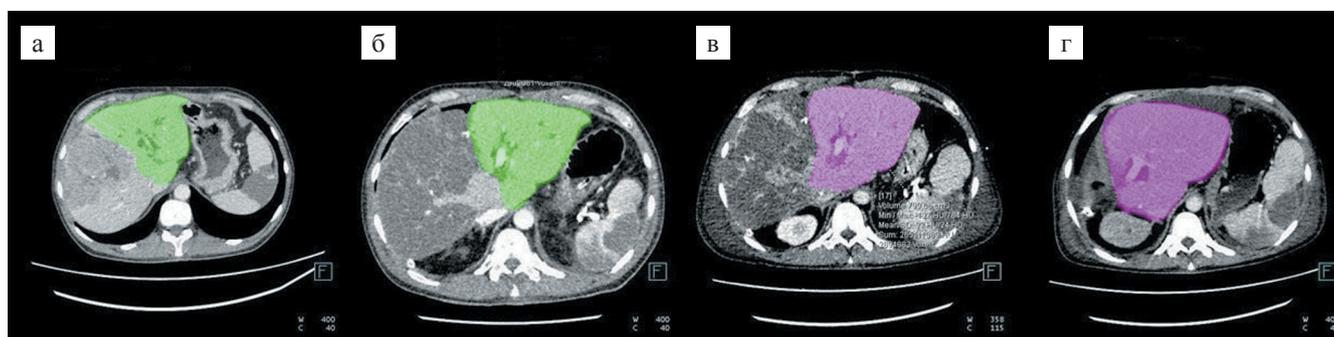


Рис. 1. Периоперационная КТ-волюметрия с оценкой будущего остатка паренхимы печени (выделен зеленым/фиолетовым цветом): а – предоперационная КТ-волюметрия 11.04.2023 г., объем остающейся паренхимы печени – 599 см^3 (32%) – выделен зеленым цветом; б – КТ-волюметрия 19.04.2023 г. (1-е послеоперационные сутки от первого этапа двухэтапной резекции трансплантата печени); объем остающейся паренхимы печени – 649 см^3 (35%) – выделен зеленым цветом; в – КТ-волюметрия 23.04.2023 г. (5-е послеоперационные сутки от первого этапа двухэтапной резекции трансплантата печени); объем остающейся паренхимы печени – 799 см^3 (43%) – выделен фиолетовым цветом; г – послеоперационная КТ-волюметрия 02.05.2023 г. (9-е послеоперационные сутки от второго этапа двухэтапной резекции трансплантата печени); объем паренхимы печени – 1244 см^3 – выделен фиолетовым цветом

Fig. 1. Perioperative CT liver volumetry with assessment of FLR, highlighted in green/purple: а – preoperative CT volumetry on April 11, 2023; FLR volume is 599 cm^3 (32%), highlighted in green; б – CT liver volumetry on April 19, 2023 (postoperative day 1 from the first stage of two-stage transplant hepatectomy); FLR volume is 649 cm^3 (35%), highlighted in green; в – CT liver volumetry on April 23, 2023 (postoperative day 5 from the first stage of two-stage transplant hepatectomy); FLR volume is 799 cm^3 (43%), highlighted in purple; г – postoperative CT liver volumetry on May 02, 2023 (postoperative day 9 from the second stage of two-stage transplant hepatectomy); FLR volume is 1244 cm^3 , highlighted in purple

В сложившейся ситуации единственным вариантом хирургического вмешательства являлась, по нашему мнению, двухэтапная резекция печени по методике ALPPS. Известно, что положительной стороной данной методики является достижение викарной гипертрофии остающейся части печени в достаточно короткие сроки – до двух недель, а также возможность оптимизации времени выполнения второго этапа.

Первый этап был выполнен 18.04.2023 г. Учитывая, что подобные резекции трансплантата ранее не описаны в доступной литературе, считаем необходимым детально описать ход оперативного вмешательства.

Лапаротомия произведена с иссечением старого послеоперационного рубца доступом по типу Рио–Бранко. В брюшной полости асцита, канцероматоза не выявлено. Отмечался выраженный фиброзно-спаечный процесс после ранее перенесенной ГП. С существенными техническими трудностями правая и левая доли печени были выделены из спаечного процесса. Правая доля печени мобилизована до визуализации донорского кондуита нижней полой вены (НПВ) справа и кавального анастомоза *riggback*. Визуализировано устье правой печеночной вены трансплантата печени в ее кавальных воротах. В правой доле печени, занимая практически все ее сегменты, наибольшим объемом преимущественно

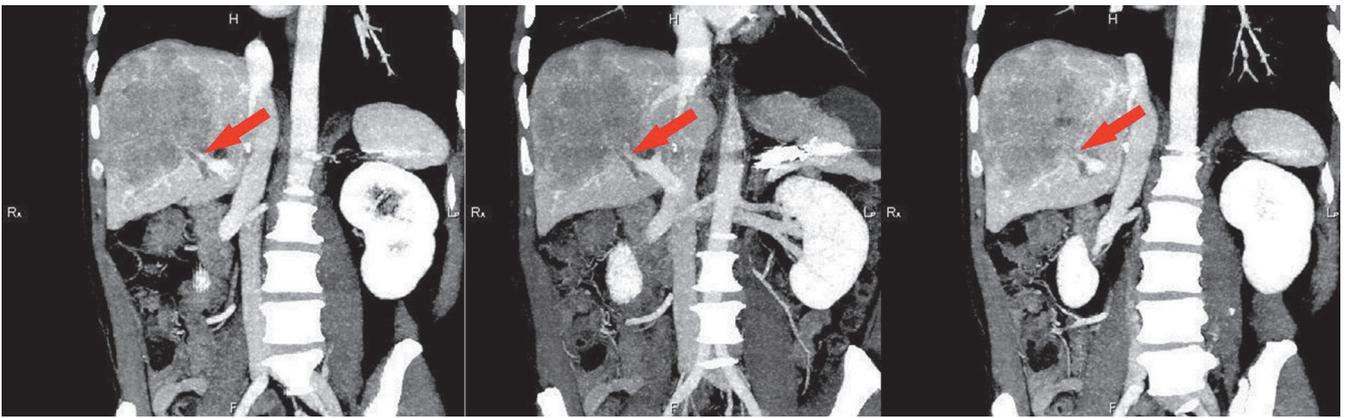


Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием 11.04.2023 г. (фронтальные срезы). Правая ветвь воротной вены блокирована опухолью – указана красной стрелкой

Fig. 2. Contrast-enhanced abdominal CT scan on April 11, 2023 (frontal slices). The right branch of the portal vein is blocked by a tumor, indicated by red arrow



Рис. 3. Интраоперационное фото (первый этап двухэтапной резекции трансплантата печени). Многоузловое новообразование (гепатоцеллюлярный рак) правой доли трансплантата печени

Fig. 3. Intraoperative photo (first stage of two-stage transplant hepatectomy). Multinodular neoplasm (hepatocellular carcinoma) of the right lobe of the liver graft

в 8-м сегменте с частичным распространением на сегмент 4a располагалось многоузловое новообразование размерами до 15 см плотной консистенции (рис. 3). В печеночно-двенадцатиперстной связке также выраженный фиброзно-спаечный процесс. При диссекции ее элементов первым этапом выделена печеночная артерия в зоне разделения на правую и левую. С техническими сложностями дифференцирована правая боковая стенка воротной вены и желчный проток. Между желчным протоком и воротной веной на передней ее стенке располагался лимфоузел размерами до 3 см, подозрительный на опухолевый. С выраженными техническими трудностями выделен желчный проток, взят на «держалку», что позволило произвести лимфаденэктомию с передней стенки воротной вены. Воротная вена была выделена на протяжении вплоть до развилки на правую и левую долевую. Правая ее ветвь (рис. 4) перевязана. Отмечено появление демаркации по линии Кентли. Выполнено интраоперационное УЗИ + ДГ. При исследовании отмечено, что опухолевый

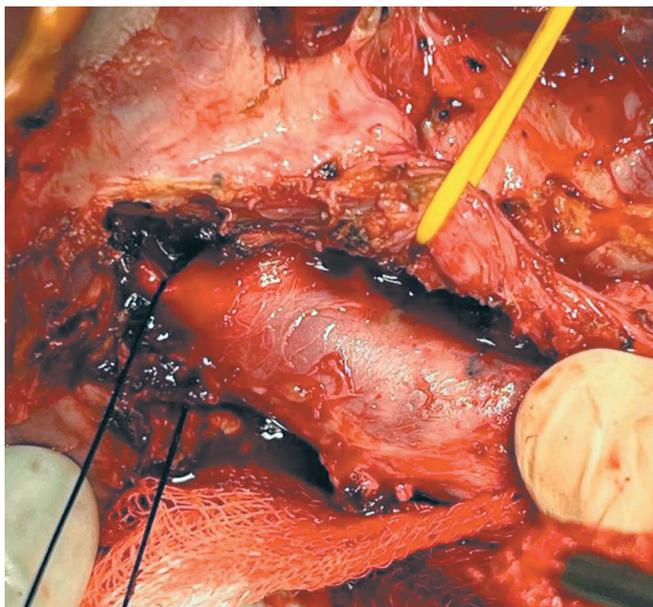


Рис. 4. Интраоперационное фото (первый этап двухэтапной резекции трансплантата печени). Правая доле-вая ветвь воротной вены на черной лигатуре. Правый доле-вой желчный проток на желтой резинке

Fig. 4. Intraoperative photo (first stage of two-stage transplant hepatectomy). The right lobular branch of the portal vein on a black ligature. The right lobular bile duct is on a yellow rubber band

узел распространяется на SIVa и располагается в бассейнах правой и средней печеночных вен, при этом непосредственно устье средней печеночной вены свободно от опухолевого процесса. Принято решение о рассечении паренхимы на 1 см правее ствола средней печеночной вены с сохранением ее устья. При помощи монополярного, биполярного коагуляторов, водоструйного диссектора с поочередной перевязкой и прошиванием значимых сосудисто-секреторных элементов произведено рассечение паренхимы печени (рис. 5) до фиброзной пластинки воротной вены. Гемостаз осуществлен аргоноплазменной и биполярной коагуляцией, применением гемостатического средства Surgicel. Операция была завершена дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационной раны. Длительность первого этапа составила 340 мин, объем кровопотери 500 мл.

Послеоперационный период характеризовался крайне выраженным цитолитическим синдромом, нарастанием маркеров системной воспалительной реакции (С-реактивный белок, прокальцитонин), а также существенными явлениями почечной недостаточности (табл.).

Учитывая выраженное прогрессирующее энцефалопатии, дыхательной недостаточности, с необходимостью проведения ИВЛ, анурию и потребность в проведении заместительной почечной

терапии, нарастание дозировок вазопрессорных препаратов на 5-е сутки, выставлены показания к выполнению второго этапа. При этом, по данным контрольной КТ-волюметрии 23.04.2023 г., отмечено увеличение объема остающейся части печени с 599 до 799 мл (рис. 1).

Второй этап был выполнен 23.04.2023 г. При ревизии в брюшной полости выявлено до 500 мл прозрачного асцитического отделяемого без признаков инфицирования, сгустки крови в небольшом объеме (до 100 мл). Умеренный спаечный процесс (рис. 6). Удаляемая паренхима печени синюшной окраски, мягко-эластичной консистенции. Ремнантная паренхима печени визуальна физиологичной окраски и консистенции, несколько отечна, увеличена в объеме (гипертрофия) в сравнении с 18.04.23 г. С техническими трудностями произведен адгезиолизис. Правая печеночная артерия пересечена между лигатурами. Правая ветвь воротной вены повторно перевязана и пересечена. Между двумя зажимами пересечена портальная фиброзная пластинка, остающаяся часть прошита. Выделена правая печеночная вена с наложением сосудистого зажима на ее устье.

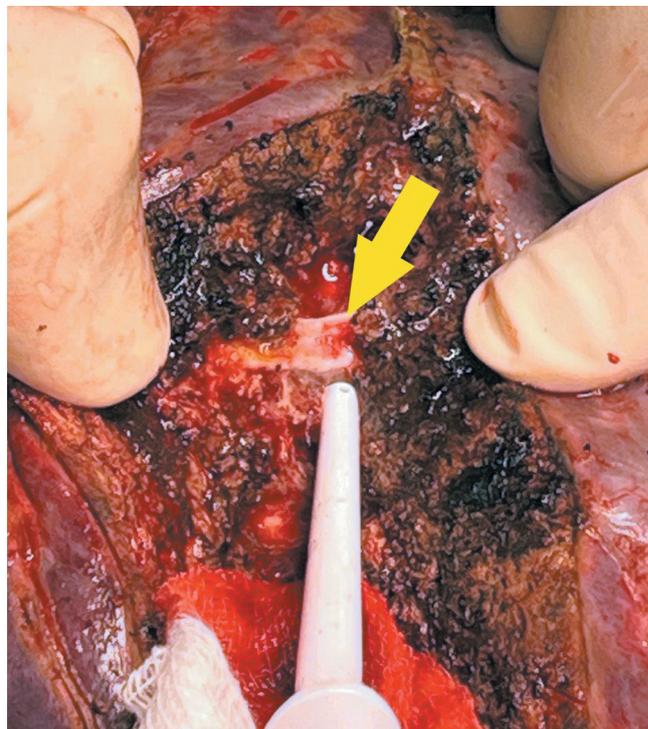


Рис. 5. Интраоперационное фото (первый этап двухэтапной резекции трансплантата печени). Диссекция паренхимы трансплантата печени водоструйным диссектором вдоль ветви средней печеночной вены (указана желтой стрелкой)

Fig. 5. Intraoperative photo (first stage of two-stage transplant hepatectomy). Dissection of the liver graft parenchyma with a water-jet dissector along the branch of the middle hepatic vein (indicated by yellow arrow)

Препарат удален. Плоскость резекции обработана аргоноплазменной и биполярной коагуляцией (рис. 7), установлены пластинки Surgicel. Устье правой печеночной вены ушито. Операция завершена дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационной раны.

Послеоперационное течение по завершении второго этапа осложнялось почечной недостаточностью, требующей продолжения заместительной почечной терапии (табл.) с последующим переводом ее в интермиттирующий режим и периодическими эпизодами энцефалопатии, купированными консервативно.

Через 45 суток после выполнения первого этапа хирургического вмешательства пациент был выписан на амбулаторный этап лечения.

К настоящему времени период наблюдения составляет три месяца, данных о прогрессировании опухолевого процесса нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на строгое следование Миланским критериям, частота рецидивов ГЦР колеблется от 8 до 20%, и как правило, возникает в первые 12–16 месяцев после ТП [7]. В большинстве случаев при развитии рецидива прогноз крайне неблагоприятный, и

Таблица

Динамика основных лабораторных показателей, объема ремнантной паренхимы трансплантата печени, скорости элиминации индоцианина зеленого из плазмы крови и проведения инвазивных и экстракорпоральных методов поддержки систем органов у пациента 45 лет в периоперационном периоде при выполнении двухэтапной резекции трансплантата печени по методике ALPPS при прогрессировании гепатоцеллюлярного рака

Dynamics of the main laboratory parameters, FLR, ICG-PDR (%) and the implementation of invasive and extracorporeal methods of supporting organ systems in a 45-year-old patient in the perioperative period during a two-stage resection of the liver graft using the ALPPS method with the progression of hepatocellular cancer



По/о сутки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	21	23
АЛТ (ЕД/л)	5462	4238	2387	1401	822	508	396	272	206	118	103	68	55	50	57	38	39	35
АСТ (ЕД/л)	11 175	4650	1686	494	223	373	232	117	87	58	65	53	46	55	73	69	56	29
Билирубин (мкмоль/л)	20	21	14	24	25	26	18	13	12	12	13	11	12	9	12	9	8	7
Альбумин (г/л)	23	21	20	23	26	28	23	22	22	25	24	20	22	20	21	20	19	17
Протромбин по Квику (%)	47	45	60	65	69	51	65	79	73	76	81	78	82	79	75	72	70	63
МНО	1,7	1,7	1,4	1,3	1,2	1,6	1,3	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,4
Креатинин (мкмоль/л)	162	370	497	606	292	232	254	273	267	258	276	285	451	252	179	220	399	401
Мочевина (ммоль/л)	5	13	19	25	14	11	13	15	15	16	15	17	27	17	13	16	33	42
С-реактивный белок (мг/л)	77	211	222	213	210	112	110	78	65	60	99	92	104	89	97	107	107	104
Прокальцитонин (нг/мл)	–	–	–	67	73	63	–	–	–	–	–	10	–	–	–	–	–	–
Самостоятельный диурез	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+
Заместительная почечная терапия	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	–	–	–
ИВЛ	–	–	–	+	+	+	–	–	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–
Объем ремнантной паренхимы печени (мл ³)	599				799									1244				
ICG-PDR (%)	12,3				16,4									21,3				

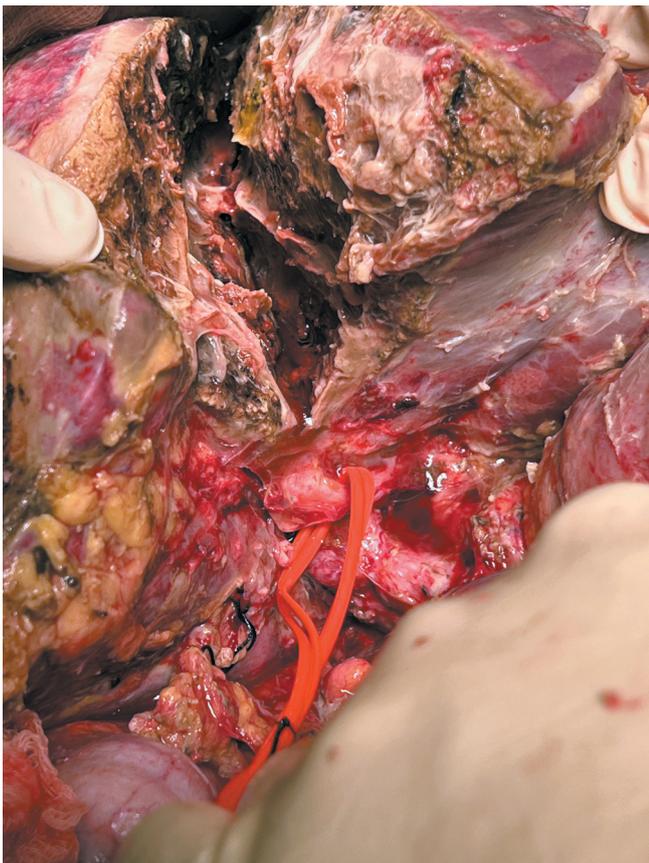


Рис. 6. Интраоперационное фото (второй этап двухэтапной резекции трансплантата печени). Умеренно выраженный спаечный процесс брюшной полости. Правая печеночная артерия на красной резинке

Fig. 6. Intraoperative photo (second stage of two-stage transplant hepatectomy). Moderately pronounced abdominal adhesions. The right hepatic artery is on a red rubber band

средняя выживаемость с момента его возникновения составляет от 7 до 16 месяцев [8]. Оптимальные стратегии лечения рецидива ГЦР после выполненной ТП не определены, а терапевтические возможности ограничены. У большинства пациентов заболевание продолжает прогрессировать, несмотря на проводимую терапию. В литературе встречаются довольно скудные данные о применении регионарных методов лечения на рецидив. У 11 пациентов с рецидивом опухоли в трансплантате после выполненной микроволновой абляции двухлетняя выживаемость составила 15%, а медиана выживаемости – 17 месяцев [9].

Эффективность традиционной ХЭПА у 28 пациентов с рецидивом ГЦР после ТП от живого донора оценили Ко et al. [10]. Уменьшение размера опухоли на $\geq 25\%$ наблюдалось у 19 из 28 пациентов (67,9%), однако внутривенные или внепеченочные метастазы наблюдались у 92,9% пациентов в первые 6 месяцев наблюдения после ХЭПА. Более того, отдаленные прогнозы оказались крайне неблагоприятными: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 47,9; 6,0

и 0% соответственно, а средняя продолжительность жизни составила 9 месяцев [10].

Медиана ОВ для последовательности сорафениб/регорафениб (считая с начала применения сорафениба) составила 28,8 мес. У всех пациентов, принимавших регорафениб, наблюдались побочные эффекты, но нежелательные явления (выше 3-й степени) были тяжелыми у 14 пациентов (38,9%) [11].

Несмотря на многообещающие результаты иммунотерапии, возможность безопасного использования ингибиторов контрольных точек в посттрансплантационных условиях остается актуальной проблемой. У реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов путь PD-1/PD-L1 является основополагающим в регуляции аллоиммунитета и толерантности к трансплантату [12]. Таким образом, использование данных препаратов после трансплантации может подвергнуть этих пациентов риску отторжения и потери трансплантата, причем в более тяжелых случаях это может привести к смерти [13, 14].

В то же время доподлинно известно, что резекция трансплантата при потенциальной возможности ее выполнения демонстрирует гораздо более лучшие результаты в сравнении с паллиативными методами [4–6]. Итальянское многоцентровое исследование сообщило о значительно лучшей 4-летней выживаемости у пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция по поводу рецидива по сравнению с пациентами с неоперабельными формами заболевания: 57% против 14% [15]. Безусловно, подобная



Рис. 7. Интраоперационное фото (второй этап двухэтапной резекции трансплантата печени). Плоскость резекции трансплантата печени после удаления препарата и завершения гемостаза (аргоноплазменная коагуляция, установлена пластинка Surgicel)

Fig. 7. Intraoperative photo (second stage of two-stage transplant hepatectomy). The resection plane of the liver graft after tumor removal and completion of hemostasis (argon plasma coagulation, Surgical plate installed)

радикальная хирургическая тактика несет в себе объемные сложности, требует взвешенного решения на основе оценки и принятия возможных рисков и осложнений, в особенности при отсутствии широкого мирового опыта и четких клинических рекомендаций. К техническим нюансам относят выраженный спаечный процесс после ранее выполненной ТП, нежелательность выполнения Прингл-маневра ввиду высокого риска развития ишемической холангиопатии, то есть выполнения резекции на сохраненном кровотоке, что требует крайней прецизионности и деликатности проводимых манипуляций. Зарубежные коллеги подтверждают трудности выполнения подобных вмешательств и послеоперационного ведения таких пациентов и описывают госпитальную смертность 21,4% [16]. Помимо отточенных хирургических навыков выполнение резекции после ТП требует высококвалифицированной курации пациента в отделении интенсивной терапии ввиду скомпрометированного иммунного статуса и почечной функции из-за проводимой иммуносупрессии с возможностью применения адекватной противомикробной и заместительной почечной терапии. Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что в условиях специализированных центров такие операции выполнимы, а одним из главных критериев успеха является адекватный объем остающейся паренхимы (FLR). И если при планировании первичной резекции печени необходимый безопасный FLR широко известен – более 25–30% паренхимы без цирроза и более 40–45% при цирротической трансформации [17], – то в случае резекции после ТП эта цифра строго не регламентирована ввиду отсутствия понимания регенераторных возможностей трансплантата. В имеющихся публикациях статистические выкладки не разделены на когорты по объемам выполненных резекций печени после ТП, поэтому крайне сложно прогнозировать риски развития пострезекционной печеночной недостаточности при обширной резекции печени [4, 6]. В нашем случае FLR составлял 32%, что, на наш взгляд, являлось крайне пограничным значением. С целью дополнительной стратификации рисков была выполнена оценка функции печени методом определения скорости элиминации индоцианина зеленого – indocyanine green (ICG). Скорость элиминации из плазмы – plasma disappearance rate (PDR) составила 16,7%/мин, что также достоверно не гарантирует безопасной резекции. Опция эмболизации правой ветви воротной вены была нами исключена ввиду блокирования сосуда опухолью и длительных сроков ожидания гипертрофии. В сложившейся ситуации единственным возможным вариантом, по нашему мнению, являлась двухэтапная резекция печени по методике ALPPS. Следует подчеркнуть, что в доступной литературе случаев выполнения подобных операций после вы-

полненной ТП не описано. Дополнительным фактором в пользу выполнения ALPPS являлось интимное прилегание опухоли к средней печеночной вене и вероятность расширения объема резекции на 4-й сегмент. Основываясь на полученном опыте, считаем необходимым применение водоструйного диссектора при рассечении паренхимы на сохраненном кровотоке, что обеспечивает прецизионность манипуляций.

Важным аспектом с точки зрения периоперационного ведения пациента, на наш взгляд, являлась полная отмена иммуносупрессии за три дня до и после вмешательства, учитывая высокие риски септических осложнений и почечной недостаточности. Даже при этом данных осложнений не удалось избежать, но регулярный мониторинг флоры с назначением антибактериальной терапии согласно спектру чувствительности и ЗПТ по показаниям обеспечили итоговый успех.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз для жизни реципиента после ТП по поводу ГЦР определяется не только известными критериями отбора и непосредственным успехом операции, но и эффективным лечением рецидива. В крупных специализированных центрах с колоссальным опытом трансплантаций и резекций печени при рецидиве в трансплантате, безусловно, должна рассматриваться активная хирургическая тактика.

Мы, безусловно, отдаем себе отчет в том, что выбранная тактика относится к вариантам «операции отчаяния». Однако при соблюдении основополагающих принципов гепатохирургии, анестезиологического и реанимационного обеспечения эта тактика может иметь успех. Авторы далеки от мысли о том, что выполненная операция полностью избавит пациента от дальнейшего прогрессирования онкологического процесса, но надеются, что с учетом дополнения лекарственной терапии она способна улучшить прогноз для выживаемости пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Kardashian A, Florman SS, Haydel B, Ruiz RM, Klintmalm GB, Lee DD et al. Liver Transplantation Outcomes in a U.S. Multicenter Cohort of 789 Patients With Hepatocellular Carcinoma Presenting Beyond Milan Criteria. Hepatology. 2020 Dec; 72 (6): 2014–2028. doi: 10.1002/hep.31210. PMID: 32124453.*
2. *Ince V, Sahin TT, Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Historical evolution of transplantation criteria. World J Clin Cases. 2022 Oct 16; 10 (29): 10413–10427. doi: 10.12998/wjcc.v10.i29.10413. PMID: 36312504; PMCID: PMC9602233.*

3. Hoffman D, Mehta N. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan; 15 (1): 91–102. doi: 10.1080/17474124.2021.1823213. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32933351.
4. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jul; 22 (7): 2286–2294. doi: 10.1245/s10434-014-4273-6. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25472651.
5. Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A, Katenkamp K, Thrum K, Habrecht O et al. Long-term survival after recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant patients: clinical patterns and outcome variables. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Mar; 36 (3): 275–280. doi: 10.1016/j.ejso.2009.10.001. Epub 2009 Oct 25. PMID: 19857941.
6. Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttil RW, Agopian VG. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics. *Ann Surg*. 2017 Jul; 266 (1): 118–125. doi: 10.1097/SLA.0000000000001894. PMID: 27433914.
7. Pelizzaro F, Gambato M, Gringeri E, Vitale A, Cillo U, Farinati F et al. Management of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 29; 13 (19): 4882. doi: 10.3390/cancers13194882. PMID: 34638365; PMCID: PMC8508053.
8. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol*. 2019 Mar 27; 11 (3): 261–272. doi: 10.4254/wjh.v11.i3.261. PMID: 30967904; PMCID: PMC6447422.
9. Zhai H, Liang P, Yu XL, Cheng Z, Han ZY, Liu F et al. Microwave ablation in treating intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: An analysis of 11 cases. *Int J Hyperthermia*. 2015; 31 (8): 863–868. doi: 10.3109/02656736.2015.1091953. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26608701.
10. Ko HK, Ko GY, Yoon HK, Sung KB. Tumor response to transcatheter arterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Korean J Radiol*. 2007 Jul-Aug; 8 (4): 320–327. doi: 10.3348/kjr.2007.8.4.320. PMID: 17673843; PMCID: PMC2627154.
11. Iavarone M, Invernizzi F, Ivanics T, Mazza S, Zavaglia C, Sanduzzi-Zamparelli M et al. Regorafenib Efficacy After Sorafenib in Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Retrospective Study. *Liver Transpl*. 2021 Dec; 27 (12): 1767–1778. doi: 10.1002/lt.26264. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34388851.
12. Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune Checkpoint Inhibitors in Organ Transplant Patients. *J Immunother*. 2017 Sep; 40 (7): 277–281. doi: 10.1097/CJI.000000000000180. PMID: 28719552.
13. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14; 382 (20): 1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
14. Rimassa L, Personeni N, Czauderna C, Foerster F, Gallego P. Systemic treatment of HCC in special populations. *J Hepatol*. 2021 Apr; 74 (4): 931–943. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.026. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248171.
15. Regalia E, Fassati LR, Valente U, Pulvirenti A, Damilano I, Dardano G et al. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998; 5 (1): 29–34. doi: 10.1007/pl00009947. PMID: 9683751.
16. Pohl JMO, Raschzok N, Eurich D, Pflüger M, Wiering L, Daneshgar A et al. Outcomes of Liver Resections after Liver Transplantation at a High-Volume Hepatobiliary Center. *J Clin Med*. 2020 Nov 17; 9 (11): 3685. doi: 10.3390/jcm9113685. PMID: 33212913; PMCID: PMC7698397.
17. Asencio JM, Garcia Sabrido JL, Olmedilla L. How to expand the safe limits in hepatic resections? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Jun; 21 (6): 399–404. doi: 10.1002/jhbp.97. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24532454.

Статья поступила в редакцию 07.09.2023 г.
The article was submitted to the journal on 07.09.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-17-21

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ СТЕНКИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

А.О. Шевченко¹⁻³, И.Ю. Тюняева¹, М.М. Лысенко¹, Н.Н. Колоскова¹, Д.А. Сайдулаев¹, С.И. Зубенко¹, Е.А. Вакурова², С.О. Шарапченко¹

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

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

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

Актуальность. Заболевания сердечно-сосудистой системы широко распространены у реципиентов солидных органов и связаны с ухудшением исходов трансплантации. Эластичность артериальной сосудистой стенки является важным прогностическим показателем и маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Неинвазивное измерение показателя эластичности стенки общей сонной артерии может быть полезным при оценке сердечно-сосудистого риска у реципиентов солидных органов. **Цель:** сравнительный анализ показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов и изучение их связи с факторами, потенциально обладающими отрицательным воздействием на риск развития нежелательных событий. **Материалы и методы.** В исследование включено 154 пациента в возрасте от 10 до 75 лет, среди которых реципиенты сердца ($n = 77$), печени ($n = 9$) и почки ($n = 35$), а также 33 больных терминальной сердечной недостаточностью, включенных в лист ожидания трансплантации сердца. У всех участников выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий и определение скорости пульсовой волны; рассчитывался показатель эластичности стенки общей сонной артерии (ОСА). **Результаты.** Выявлена достоверная негативная корреляция показателя эластичности стенки общей сонной артерии с возрастом, индексом массы тела, уровнем систолического артериального давления, величиной показателя скорости клубочковой фильтрации почек, толщины комплекса «интима–медиа» общей сонной артерии и скоростью распространения пульсовой волны в аорте. У реципиентов сердца показатель эластичности стенки общей сонной артерии был достоверно ниже, чем у реципиентов печени и почки ($p = 0,002$) и негативно коррелировал с длительностью срока, прошедшего после трансплантации, что, вероятно, связано с денервацией сердечного трансплантата. **Заключение.** Показатель эластичности стенки ОСА, определяемый при помощи неинвазивного ультразвукового исследования, отражает степень неблагоприятного воздействия патологических факторов на магистральные артерии у реципиентов солидных органов.

Ключевые слова: эластичность сосудистой стенки, общая сонная артерия, реципиенты сердца, почки, печени.

Для корреспонденции: Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-87-62. E-mail: Nyashka1512@yandex.ru

Corresponding author: Sofya Sharapchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 193-87-62. E-mail: Nyashka1512@yandex.ru

CHANGES IN COMMON CAROTID ARTERY ELASTICITY IN SOLID ORGAN RECIPIENTS

A.O. Shevchenko¹⁻³, I.Yu. Tyunyaeva¹, M.M. Lysenko¹, N.N. Koloskova¹, D.A. Saydulaev¹, S.I. Zubenko¹, E.A. Vakurova², S.O. Sharapchenko¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

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

Background. Cardiovascular diseases are very common among solid organ recipients. They are associated with worsening transplant outcomes. Arterial vascular wall elasticity is an important prognostic indicator and a risk marker for cardiovascular events. Noninvasive measurement of common carotid artery (CCA) elasticity may be useful in assessing cardiovascular risk in solid organ recipients. **Objective:** To conduct a comparative analysis of indicators of CCA elasticity in solid organ recipients and to study their relationship with factors that potentially have a negative impact on the risk of adverse events. **Materials and methods.** The study included 154 patients aged 10 to 75 years, including heart (n = 77), liver (n = 9), and kidney (n = 35) recipients, as well as 33 patients with end-stage heart failure waitlisted for heart transplantation (HT). In all participants, carotid artery ultrasound was performed, pulse wave velocity was measured, and CCA elasticity was calculated. **Results.** CCA elasticity was found to be strongly inversely correlated with age, body mass index, systolic blood pressure, renal tubular filtration rate, CCA intima media thickness, and aortic pulse wave velocity. In heart recipients, CCA elasticity was significantly lower than in liver and kidney recipients (p = 0,002) and it inversely correlated with the length of time elapsed after transplantation, which is probably associated with cardiac denervation. **Conclusion.** CCA elasticity calculated via noninvasive ultrasound reflects the degree of adverse effects of pathological factors on the main arteries in solid organ recipients.

Keywords: vascular wall elasticity, common carotid artery, heart, kidney, and liver recipients.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы широко распространены у реципиентов солидных органов и связаны с ухудшением исходов трансплантации [1]. Оценка сердечно-сосудистого риска имеет важное клиническое значение, так как профилактические вмешательства, начатые заблаговременно, могут снизить частоту осложнений у реципиентов солидных органов. В то же время нецелесообразные вмешательства могут стать бременем как для системы здравоохранения, так и для пациентов. В связи с этим в клинической практике активно применяются различные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска, однако их существенный недостаток в ограниченной точности [2]. Необходимо выявление новых и более эффективных способов оценки сердечно-сосудистого риска у реципиентов солидных органов. Среди них многообещающей является оценка показателя эластичности стенки общей сонной артерии.

Эластичность артериальной сосудистой стенки является важным прогностическим показателем и маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на доклиническом этапе, а также сердечно-сосудистой смертности в популяции [3]. Неинвазивное измерение данного показателя на сонных артериях может быть полезным методом при оценке риска у реципиентов солидных органов.

Величина показателя эластичности артериальной сосудистой стенки у реципиентов почки связана с клиническими факторами риска и независимо предсказывает смертность, сердечно-сосудистые события и утрату функции трансплантата [4–6]. Данные, касающиеся эластичности артерий у реципиентов других солидных органов, немногочисленны и в основном получены у реципиентов детского возраста.

Целью исследования стал сравнительный анализ показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов и изучение их связи с факторами, потенциально обладающими отрицательным воздействием на риск развития нежелательных событий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование и лечение реципиентов сердца, печени и почки, а также лиц, включенных в лист ожидания трансплантации сердца, находящихся под наблюдением ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в период с февраля 2022 г. по июнь 2023 г., проводилось в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и протоколами, принятыми в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

В исследование было включено 154 пациента в возрасте от 10 до 75 лет, из них 113 лиц мужского

пола и 41 – женского. Средний возраст пациентов составил $47,0 \pm 2,2$ года.

Среди обследуемых пациентов были:

- больные терминальной сердечной недостаточностью, включенные в лист ожидания трансплантации сердца ($n = 33$);
- реципиенты сердца ($n = 77$);
- реципиенты печени ($n = 9$);
- реципиенты почки ($n = 35$).

Критериями включения являлись: возраст 10–75 лет; пересадка сердца, печени, почки в анамнезе или наличие терминальной сердечной недостаточности с включением в лист ожидания трансплантации сердца.

Все пациенты после трансплантации получали моно-, двух- или трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя такролимус, эверолимус, препараты микофеноловой кислоты, метилпреднизолон, циклоспорин, азатиоприн.

Критерии исключения: возраст старше 75 лет или младше 10 лет.

Помимо рутинных обследований, у всех участников выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий и определение скорости пульсовой волны. Показатель эластичности стенки (ПЭС) общей сонной артерии (ОСА) рассчитывался как отношение разницы площади поперечного сечения ОСА в систолу и диастолу к систоло-диастолической разнице АД. Изучение функциональных показателей стенки ОСА выполнялось с применением ультразвуковой системы Vivid S70N линейным мультисекторным датчиком 9 МГц методом ультразвукового сканирования с измерением диаметра просвета сосуда и оценкой гемодинамических параметров с применением спектрального доплеровского режима (рис.).

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Статистическая значимость определена по значению 95%

доверительного интервала и числу степеней свободы. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Для математической обработки использовалось программное обеспечение WizardPro.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверных различий в возрасте, половом составе и значениях показателей индекса массы тела в представленных подгруппах реципиентов и больных сердечной недостаточностью не выявлено.

У включенных в исследование пациентов значения ПЭС ОСА находились в пределах от 0,0013 до 0,0137 $\text{м}^2 \cdot \text{кПа}^{-1}$; в среднем данный показатель составлял $0,0040 \pm 0,0001 \text{ м}^2 \cdot \text{кПа}^{-1}$. Во всех подгруппах ПЭС ОСА не зависел от концентрации такролимуса в крови.

У больных терминальной сердечной недостаточностью ПЭС ОСА ($cc = 0,007 \pm 0,001 \text{ м}^2 \cdot \text{кПа}^{-1}$) был достоверно выше ($p = 0,04$ в обоих случаях), чем у реципиентов печени и почки ($0,005 \pm 0,003$ и $0,005 \pm 0,002 \text{ м}^2 \cdot \text{кПа}^{-1}$ соответственно); у последних он был достоверно выше ($p = 0,02$), чем в подгруппе реципиентов сердца ($cc = 0,0040 \pm 0,0001 \text{ м}^2 \cdot \text{кПа}^{-1}$). Подобных данных для сравнения в доступной научной литературе мы не обнаружили.

В результате проведения статистического анализа была выявлена значимая обратная корреляция ПЭС ОСА с возрастом, индексом массы тела, уровнями систолического АД, величиной показателя скорости клубочковой фильтрации почек, величиной показателя толщины комплекса «интима–медиа» ОСА и скоростью распространения пульсовой волны в аорте.

Схожие данные можно обнаружить и в работе L. Cheddani et al. [7]. Авторы отмечают, что высокая жесткость аорты связана с более низкой скоростью клубочковой фильтрации почек, пожилым возрастом, диабетическим статусом (и диабетической нефропатией), курением и артериальной гипертензией.

Заметим, что в зарубежных исследованиях мерой эластичности стенки кровеносного сосуда, как правило, выступает жесткость артерии [8, 9], кото-

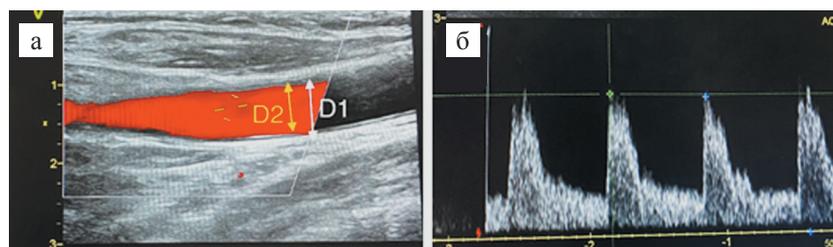


Рис. Методика исследования состояния ОСА: а – измерение внутрисосудистого диаметра ОСА; б – измерение доплерографических показателей. V_{\max} – пиковая систолическая скорость кровотока (Vs); D1 и D2 – минимальный и максимальный диаметры ОСА соответственно

Fig. Technique for investigating CCA conditions: а – measurement of CCA intraluminal diameter; б – measurement of Doppler indicators; V_{\max} – peak systolic velocity (Vs); D1 and D2 – minimum and maximum diameters of the CCA, respectively

рая оценивается через показатель каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

Исследования, оценивающие прогрессирование жесткости артерий с течением времени у пациентов после трансплантации, противоречивы [5]. Так, согласно результатам опубликованных исследований, жесткость артерий, измеренная с помощью СРПВ, заметно снижается после трансплантации почки [4]. При этом в некоторых исследованиях было показано, что это улучшение касается прежде всего реципиентов почек молодых доноров (17–41 год), а также было более выраженным в случаях трансплантации от живых доноров [11]. Однако в 5-летнем наблюдении J. Alatić et al., в которое было включено 48 реципиентов почки, СРПВ существенно не изменилась в течение периода наблюдения ($p = 0,137$) [12]. Разницы в годовой эволюции СРПВ не обнаружено и в работе С. Bachelet-Rousseau et al. [13].

Ранее нами было показано, что у пациентов с трансплантированным сердцем показатель ригидности ОСА значимо не изменяется с течением времени. Однако показатель ригидности ОСА повышается при отторжении, с последующим его снижением на фоне терапии [14]. Таким образом, оценка показателя ригидности ОСА может быть использована для выявления реципиентов сердца с высоким риском отторжения.

В настоящей работе у реципиентов сердца ПЭС ОСА в отличие от других подгрупп негативно коррелировал с длительностью срока, прошедшего после трансплантации, что, вероятно, связано с дополнительным фактором – денервацией сердечно-сосудистого трансплантата. Снижение эластичности стенки магистральных артерий может объяснять феномен артериальной гипертензии, развивающейся у большинства реципиентов сердца [15], усугублять повреждение органов-мишеней (почки, головной мозг) на фоне действия других патологических факторов и предполагает назначение адъювантной лекарственной терапии с профилактической целью.

Жесткость артерий независимо связана с некоторыми факторами риска (возраст, контроль АД, сахарный диабет, курение, предшествующие сердечно-сосудистые события, уровни общего холестерина, креатинина и триглицеридов, скорость клубочковой фильтрации) и у реципиентов печени [16].

Кроме того, по данным U.Z. Szewc et al. [17], у реципиентов печени с жесткостью артерий связан индекс массы тела. В их исследовании уровень СРПВ у пациентов после трансплантации печени, у которых значение ИМТ находилось в пределах нормы, составил 7,62 м/с, а у пациентов с избыточной массой тела и ожирением значение СРПВ составило 8,58 м/с ($p < 0,05$).

Жесткость артерий также является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин у реципиентов сердца. В работе J.D. de Souza-Neto et al. [18] было выявлено, что артериальная гипертензия более чем в четыре раза чаще встречалась у пациентов после трансплантации сердца с повышенной жесткостью артерий. Основные факторы риска жесткости артерий включали артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию и хроническую болезнь почек.

На сегодняшний день неизвестно, улучшат ли терапевтические вмешательства по увеличению эластичности стенки артерий результаты лечения реципиентов солидных органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатель эластичности стенки общей сонной артерии, определяемый при помощи неинвазивного ультразвукового исследования, отражает степень неблагоприятного воздействия патологических факторов на магистральные артерии; у реципиентов солидных органов его значения достоверно ниже, чем у больных в листе ожидания трансплантации сердца, при этом у реципиентов сердца его значения достоверно ниже, чем у реципиентов печени и почки, и в отличие от оных зависят от срока, прошедшего после трансплантации.

Исследования ассоциации ПЭС ОСА с другими важными факторами риска сердечно-сосудистых событий, оценка долгосрочного прогностического значения позволяют ответить на вопрос, может ли эластичность стенки артерий представлять собой дополнительную терапевтическую цель для улучшения выживаемости реципиентов солидных органов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hernández D, Vázquez T, Armas-Padrón AM, Alonso-Titos J, Casas C, Gutiérrez E et al. Peripheral Vascular Disease and Kidney Transplant Outcomes: Rethinking an Important Ongoing Complication. *Transplantation*. 2020; 105 (6): 1188–1202. <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000003518>.
2. Di Maira T, Rubin A, Puchades L, Aguilera V, Vinaixa C, Garcia M et al. Framingham score, renal dysfunction, and cardiovascular risk in liver transplant patients. *Liver Transplantation*. 2015; 21 (6): 812–822. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24128>.
3. Messas E, Pernot M, Couade M. Arterial wall elasticity: State of the art and future prospects. *Diagnostic and*

- Interventional Imaging*. 2013; 94 (5): 561–569. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.025>.
4. Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P, Boletis JN. Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Co-morbid Conditions, Evolution, and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019; 6: 67. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2019.00067>.
 5. Junarta J, Hojs N, Ramphul R, Lowe-Jones R, Kaski JC, Banerjee D. Progression of endothelial dysfunction, atherosclerosis, and arterial stiffness in stable kidney transplant patients: a pilot study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020; 20 (1): 6. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-019-01309-y>.
 6. Salib M, Simon A, Girerd N, Kearney-Schwartz A, Rosignol P, Benetos A et al. Association between Long-Term Change in Arterial Stiffness and Cardiovascular Outcomes in Kidney Transplant Recipients: Insights from the TRANSARTE Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11 (5): 1410. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11051410>.
 7. Cheddani L, Haymann JP, Liabeuf S, Tabibzadeh N, Boffa J-J, Letavernier E et al. Less arterial stiffness in kidney transplant recipients than chronic kidney disease patients matched for renal function. *Clinical Kidney Journal*. 2020; 14 (4): 1244–1254. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa120>.
 8. Angoff R, Mosarla RC, Tsao CW. Aortic Stiffness: Epidemiology, Risk Factors, and Relevant Biomarkers. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; 8: 709396. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.709396>.
 9. Ikonomidis I, Thymis J. The vicious circle of arterial elasticity, blood pressure, glycemia, and renal function. *Hypertension Research*. 2023; 46 (6): 1599–602. <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-023-01262-6>.
 10. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Le Bret T et al. Aortic Stiffness of Kidney Transplant Recipients Correlates with Donor Age. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008; 19 (4): 798–805. <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2007060634>.
 11. Karras A, Boutouyrie P, Briet M, Bozec E, Haymann J, Legendre C et al. Reversal of Arterial Stiffness and Maladaptive Arterial Remodeling After Kidney Transplantation. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6 (9): e006078. <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.006078>.
 12. Alatič J, Lindič J, Godnov U, Kovač D. Arterial Stiffness in Renal Transplant Recipients: 5-Year Follow-up. *Transplantation Proceedings*. 2021; 53 (10): 2907–2912. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.032>.
 13. Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011; 26 (10): 3386–3391. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr058>.
 14. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Можейко НП, Готье СВ. Динамика показателя ригидности стенки общей сонной артерии на фоне лечения отторжения трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (3): 8–13. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasyrova AA, Mozheiko NP, Gautier SV. Dynamics of the stiffness index of the common carotid artery wall during treatment of transplanted heart rejection. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2015; 17 (3): 8–13 (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-3-8-13>.
 15. Шевченко АО, Никитина ЕА, Колоскова НН, Шевченко ОП, Готье СВ. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (4): 4–11. Shevchenko AO, Nikitina EA, Koloskova NN, Shevchenko OP, Gautier SV. Kontroliruemaja arterial'naja gipertenzija i vyzhivaemost' bez nezhelatel'nyh sobytij u recipientov serdca. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2018; 17 (4): 4–11 [In Russ, English abstract].
 16. Sastre L, García R, Gándara J-G, Fernández-Llama P, Amor AJ, Sierra C et al. The Role of Arterial Stiffness in the Estimation of Cardiovascular Risk in Liver Transplant Recipients. *Transplantation Direct*. 2021; 8 (1): e1272. <http://dx.doi.org/10.1097/txd.0000000000001272>.
 17. Szewc UZ, Czyżewski L, Wyzgal J, Szarpak L. Assessment of Arterial Stiffness and Body Composition in Stable Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2018; 50 (7): 2009–2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.05.004>.
 18. De Souza-Neto JD, de Oliveira ÍM, Lima-Rocha HA, Oliveira-Lima JW, Bacal F. Hypertension and arterial stiffness in heart transplantation patients. *Clinics*. 2016; 71 (9): 494–499. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2016\(09\)02](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2016(09)02).

Статья поступила в редакцию 10.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 10.11.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-22-31

ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ. ОПЫТ РЕГИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА

*В.Л. Коробка^{1, 2}, М.Ю. Кострыкин^{1, 2}, М.В. Малеванный¹, О.В. Котов¹, Р.В. Коробка^{1, 2},
Е.С. Пак^{1, 2}, Ю.В. Хоронько², Н.Г. Сапронова², И.А. Суханов^{1, 2}, Р.Ю. Хоронько^{1, 2}*

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

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

Цели: сосудистые осложнения после трансплантации печени могут представлять существенную угрозу жизни реципиента, так как при нарушении кровотока в трансплантате значительно увеличивается риск потери донорской печени. Диагностика и своевременное лечение сосудистых осложнений представляется актуальной проблемой трансплантологии. Целью этого исследования была оценка заболеваемости, лечения и исхода сосудистых осложнений пациентов после ортотопической трансплантации печени в центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы. **Материалы и методы.** В период с июля 2015 года по апрель 2023 года было выполнено 100 ортотопических трансплантаций печени. Ретроспективно идентифицированы и проанализированы сосудистые осложнения у реципиентов. **Результаты.** Общая частота возникновения сосудистых осложнений составила 24% (n = 24), из них: стеноз печеночной артерии – 5% (n = 5), внутрибрюшные кровотечения – 6% (n = 6), диссекции стенки ПА – 2% (n = 2), внутripеченочные венозные тромбозы (синдром Бадда–Киари) – 2% (n = 2), тромбоз воротной вены 1% (n = 1), тромбоз нижней полой вены/илеофemorальный венозный тромбоз – 2% (n = 2), стеноз нижней полой вены – 1% (n = 1), стеноз печеночной вены – 1% (n = 1), повторный стеноз/тромбоз ПА – 2% (n = 2), тромбоз брыжеечных вен – 2% (n = 2). **Вывод.** Большинство сосудистых осложнений после ортотопической трансплантации печени возникают в раннем послеоперационном периоде и могут привести к высокому риску дисфункции трансплантата и смерти пациента. Раннее распознавание, диагностика и лечение осложнений после ортотопической трансплантации печени имеют решающее значение для успешного краткосрочного и долгосрочного функционирования трансплантата и выживаемости пациентов, даже у пациентов с бессимптомным течением осложнения. Варианты лечения обычно включают хирургическую реваскуляризацию, чрескожный тромболитизис, чрескожную ангиопластику, ретрансплантацию или реже консервативный подход.

Ключевые слова: трансплантация печени, сосудистые осложнения.

TREATMENT OF VASCULAR COMPLICATIONS FOLLOWING ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION. THE EXPERIENCE OF A REGIONAL CENTER

*V.L. Korobka^{1, 2}, M.Yu. Kostykin^{1, 2}, M.V. Malevanny¹, O.V. Kotov¹, R.V. Korobka^{1, 2},
E.S. Pak^{1, 2}, Yu.V. Khoronko², N.G. Sapronova², I.A. Sukhanov^{1, 2}, R.Yu. Khoronko^{1, 2}*

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

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

Objective: vascular complications (VCs) following liver transplantation (LT) can pose a significant threat to the recipient's life – as the risk of graft loss increases significantly when blood flow in the graft is impaired. Diagnosis and early treatment of VCs seems to be a pressing issue in transplantology. The aim of this study is to evaluate

Для корреспонденции: Кострыкин Михаил Юрьевич. Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, Благодатная ул., д. 170. Тел. (918) 554-16-28. E-mail: michael_cs@mail.ru

Corresponding author: Michael Kostykin. Address: 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation. Phone: (918) 554-16-28. E-mail: michael_cs@mail.ru

the incidence, treatment and outcome of VCs in patients after orthotopic LT at the Center for Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital. **Materials and methods.** Between July 2015 and April 2023, 100 orthotopic LTs were performed. VCs were retrospectively identified and analyzed. **Results.** The overall incidence of VCs was 24% (n = 24): hepatic artery stenosis, 5% (n = 5); intra-abdominal bleeding, 6% (n = 6); hepatic artery dissection, 2% (n = 2); intrahepatic venous thrombosis Budd–Chiari syndrome), 2% (n = 2); portal vein thrombosis, 1% (n = 1); inferior vena cava thrombosis/iliofemoral deep vein thrombosis, 2% (n = 2); inferior vena cava stenosis, 1% (n = 1); hepatic vein stenosis, 1% (n = 1); recurrent hepatic artery stenosis/thrombosis, 2% (n = 2); mesenteric vein thrombosis, 2% (n = 2). **Conclusion.** Most VCs following orthotopic LT occur in the early postoperative period and can lead to a high risk of graft dysfunction and patient death. Early recognition, diagnosis, and treatment of post-LT complications are critical to successful short- and long-term graft function and patient survival, even in patients with asymptomatic complications. Treatment options typically include surgical revascularization, percutaneous thrombolysis, percutaneous angioplasty, retransplantation, or, less commonly, a conservative approach.

Keywords: liver transplantation, vascular complications.

ВВЕДЕНИЕ

Оротопическая трансплантация печени стала признанным методом лечения терминальных стадий заболевания печени. Значительные достижения в хирургических методах извлечения органов, внедрение мощных иммуносупрессивных препаратов, а также улучшение пери- и послеоперационного ухода за реципиентами привели к улучшению выживаемости пациентов после оротопической трансплантации печени до >90% [1]. Однако сосудистые осложнения имеют опасные для жизни и здоровья пациента последствия, поскольку они компрометируют кровоток трансплантата. Большинство из этих осложнений возникают в течение первого месяца после оротопической трансплантации печени и требуют раннего выявления, диагностики и немедленного лечения [2]. Кровотечение, стеноз и тромбоз могут возникнуть в любом из сосудистых анастомозов, а также ложные аневризмы в артериальном анастомозе [3, 4], при этом общая зарегистрированная частота составляет 7,2–15% у взрослых (в основном артериальные – 5–10%, затем портальные – 1–3% и кавальные – <2%) [5–8]. Однако этот показатель может достигать 25% – для тромбозов и стенозов печеночных артерий [7].

Тромбоз печеночной артерии после оротопической трансплантации печени встречается от 1,9 до 16,6% случаев наблюдений [8]. Это наиболее частое и тяжелое сосудистое осложнение после оротопической трансплантации печени составляет более 50% всех артериальных осложнений и обычно ведет к потере трансплантата [2, 9–14]. Тромбоз печеночной артерии – основная причина некроза желчных протоков и массивного некроза печени, сопровождающегося неконтролируемым сепсисом в условиях иммуносупрессии, неизбежно приводящих к гибели пациента [15]. Тромбоз печеночной артерии, возникающий в первый месяц после пересадки печени, сопровождается летальностью в 55% наблюдений, более поздние сроки тромбоза приводят к летальному исходу в 15% наблюдений [16]. В целом существует три способа лечения тромбоза печеночной артерии: реваскуляризация, ретрансплантация

и наблюдение. Выбор любого из этих методов зависит от времени постановки диагноза [17]. Частота повторной трансплантации высока у пациентов без лечения тромбоза печеночной артерии (25–83%) по сравнению с пациентами, получившими реваскуляризацию трансплантата (28–35%) [9, 18, 19], и обеспечивает наилучшие результаты выживания. Однако эта возможность обусловлена нехваткой доноров и состоянием пациента [9, 10, 20, 22].

Стеноз печеночной артерии определяется как сужение поперечного диаметра печеночной артерии, приводящее к ишемии трансплантата [9, 23–28]. Частота стеноза печеночной артерии, по разным источникам, составляет 2–13% [9, 13, 23, 24, 26–28]. Чрескожная ангиопластика является альтернативой хирургическому лечению стеноза печеночной артерии [26]. При неэффективности тромбэктомии и ангиопластики сохранить жизнь больному способна лишь ретрансплантация печени [17, 15].

Ложная аневризма печеночной артерии является редким, опасным для жизни осложнением после оротопической трансплантации печени, частота которого, по сообщениям, составляет 0,27–3% [13, 18, 31]. Разрыв внепеченочной аневризмы может привести к массивному внутрибрюшному кровотечению, и как следствие – к геморрагическому шоку. Ультразвуковая цветовая спектральная доплерография, компьютерная томография, селективная ангиография являются полезными диагностическими исследованиями для дифференциации осложнений [32].

Венозные осложнения по сравнению с артериальными осложнениями встречаются реже, с предполагаемой общей частотой менее 3% [5–7, 20, 35].

Тромбоз и стеноз воротной вены осложняют послеоперационное течение после оротопической трансплантации печени в 1–3% случаев [5–7, 20, 35]. Основными способами на ранних этапах лечения тромбоза воротной вены являются тромбэктомия и реконструкция воротной вены в сочетании с тромболитическими и антикоагулянтными препаратами. В случае неэффективности этих способов в боль-

шинстве случаев единственным методом является срочная повторная трансплантация [36]. Выбором лечения при стенозе воротной вены является баллонная ангиопластика или стентирование.

Стеноз или тромбоз нижней полой вены или печеночной вены являются относительно редкими осложнениями после трансплантации печени, частота которых составляет менее 3% [2]. Клинические проявления варьируются от отека нижних конечностей, гепатомегалии, асцита, плеврального выпота, синдрома Бадда–Киари, печеночной и почечной недостаточности до гипотензии, приводящей к потере аллотрансплантата и полиорганной недостаточности [20, 36, 37]. Лечение тромбоза воротной вены включает системную антикоагулянтную терапию, тромболитическую терапию путем рентгенологического вмешательства с установкой стента, портосистемное шунтирование и повторную трансплантацию в случаях, которые не поддаются лечению [38].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе данного исследования была рассмотрена медицинская документация пациентов, перенесших трансплантацию печени в центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы с июля 2015 г. по апрель 2023 г. Проанализированы данные о поле, возрасте, сопутствующих заболеваниях реципиентов; операции, ранее перенесенные реципиентами; показания к трансплантации печени; количество и вид сосудистых осложнений; метод, используемый для диагностики осложнений; клиническое течение и лечение пациентов; дата и время операции. Для анализа данных использовались программные комплексы MS Office и Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было выполнено 100 (n = 100) ортотопических трансплантаций печени. Средний возраст реципиентов составил $43,5 \pm 15,8$ года. Показанием к операции были циррозы печени различной этиологии, наиболее частой причиной терминального заболевания печени у пациентов стали вирусные гепатиты – 33% наблюдений (рис. 1).

Для десяти реципиентов донорами печени стали их близкие родственники, 90 реципиентов получили орган от доноров с констатированной смертью головного мозга. Для двух пациентов донорский орган был получен в результате разделения печени на две доли по технологии split in situ. Трансплантация печени у всех пациентов была проведена в соответствии с этическими и правовыми нормами.

Длительность оперативного вмешательства в среднем составила $5,14 \pm 1,92$ часа. Интраоперационная кровопотеря не превышала 1400 мл ($1076,1 \pm 191,8$ мл). Используя систему реинфузии, удавалось возвращать до 93% потерянной крови (в среднем $996,5 \pm 177,5$ мл крови), при этом дополнительный объем эритроцитарной массы, трансфузию которой провели 48,1% больных во время операции и в ближайшие послеоперационные часы, составил в среднем $238,7 \pm 133,1$ мл. Во всех случаях осуществляли переливание свежезамороженной плазмы средним объемом трансфузии $1394,7 \pm 303,1$ мл.

Сосудистые осложнения

В раннем послеоперационном периоде сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени диагностированы у 21/100 пациента (21%),



Рис. 1. Распределение реципиентов печени по этиологии заболевания

Fig. 1. Distribution of liver recipients by disease etiology

что сопоставимо с данными мировой литературы [5–8, 42], при этом у некоторых больных возникло сразу несколько осложнений, в связи с чем общее число сосудистых осложнений составило 24 случая, из них стеноз печеночной артерии и диссекция стенки печеночной артерии – 7% (n = 7), внутрибрюшные кровотечения – 6% (n = 6), внутripеченочные венозные тромбозы (синдром Бадда–Киари) – 2% (n = 2), тромбоз воротной вены 1% (n = 1), тромбоз нижней полой вены/илеофemorальный тромбоз – 2% (n = 2), стеноз нижней полой вены – 1% (n = 1), стеноз печеночной вены – 1% (n = 1), повторный стеноз/тромбоз печеночной артерии – 2% (n = 2), тромбоз брыжеечных вен – 2% (n = 2) (табл.).

Характеристика реципиентов, у которых возникли сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени

- Пол реципиента: 16 мужчин (69,6%) и 7 женщин (30,4%).
- Средний возраст на дату операции составил (M ± SD) 46,46 ± 11,33 года.
- Средняя масса тела (M ± SD) 75,52 ± 18,55.
- Средний индекс массы тела (ИМТ), (M ± SD) 25,96 ± 4,16.
- 20 (95,2%) пациентов имели сопутствующие заболевания в виде артериальной гипертензии, тромбо-

- цитопении, коагулопатии, хронической сердечной недостаточности и патологического ожирения.
- Классификация Чайлд–Пью: класс В (Child B) – 7–9 баллов – в 8 случаях (38,1%) и класс С (Child C) – 10–15 баллов – в 12 случаях (61,9%).
- Количество баллов по шкале MELD и 3-месячная летальность:
 - в диапазоне 30–39 баллов (52,6% летальности) – 3 случая (14,3%);
 - в диапазоне 20–29 (19,6% летальности) – 14 случаев (66,7%);
 - в диапазоне 10–19 (6,0% летальности) – 3 случая (14,3%);
 - в диапазоне <9 (1,9% летальности) – 1 случай (4,8%).
- Критерии UNOS:
 - статус 1 (острая печеночная недостаточность) – 19 (90,5%);
 - статус 2В (декомпенсированное хроническое заболевание печени) – 2 случая (9,5%).
- Шкала METAVIR – значение F4 (Цирроз. Изменения необратимы) – 21 случай (100%).
- Совместимость групп крови по системе АВ0 была одинаковой – 21 случай (100%).
- Стеноз печеночной артерии с тромбозом печеночной артерии или без него возникал преимущественно в ранние сроки после оперативного вмешательства и во время пребывания пациента в стационаре.**

Таблица

Количество сосудистых осложнений после ортотопической трансплантации печени в ГБУ РО «РОКБ» и по данным мировой литературы

Number of vascular complications following orthotopic liver transplantation at Rostov Regional Clinical Hospital and according to global reports

Сосудистое осложнение	Данные РОКБ			Данные мировой литературы
	Число случаев	Процент от числа всех сосудистых осложнений (n = 24)	Процент от общего числа пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (n = 100)	
Стеноз печеночной артерии и диссекции стенки печеночной артерии	7	29,2	7	2–13% [9, 13, 23, 24, 26–28]
Внутрибрюшные кровотечения	6	25,0	6	7,2–15% [5–8]
Внутripеченочные венозные тромбозы (синдром Бадда–Киари)	2	8,3	2	Частота поражения равна 1 : 100 000 населения [40]
Тромбоз воротной вены	1	4,2	1	1–3% [5–7, 20, 35]
Тромбоз нижней полой вены / илеофemorальный тромбоз	2	8,3	2	<3% [2]
Стеноз нижней полой вены	1	4,2	1	<3% [2]
Стеноз печеночной вены	1	4,2	1	<3% [2]
Повторный стеноз/тромбоз печеночной артерии	2	8,3	2	Данных нет
Тромбоз брыжеечных вен	2	8,3	2	11% – от числа всех форм висцеральных венозных тромбозов [41, 42]

Это произошло в 18 случаях (18%). Диагноз установлен с помощью УЗИ и ангиографии в сочетании с лабораторными методами исследования. Приоритет лечения отдавался минимально инвазивным способам посредством эндоваскулярной техники, не подвергая пациента рискам, связанным с проведением тромбэктомии и реконструкции артериального анастомоза открытым способом. Из правого трансрадиального доступа выполнялась катетеризация чревного ствола диагностическим ангиографическим катетером, проводилась селективная катетеризация общей печеночной артерии, в ее дистальные отделы через тромб и зону стеноза артериального анастомоза устанавливался коронарный проводник (рис. 2), через микрокатетер в зону тромбоза при помощи инфузомата вводилось 15 мг препарата Актилизе со скоростью 1 мг/мин, осуществлялась 20-минутная экспозиция, после чего в область стенозированного анастомоза общей печеночной артерии с донорской артерией печени имплантировался коронарный стент с покрытием лекарственным препаратом Эверолимус, длиной, превышающей протяженность стеноза, и осуществлялся ангиографический контроль в зоне стентирования (рис. 3) [15].

Неэффективность лечения возникла в 3 случаях (3%), сопровождавшихся прогрессированием печеночной недостаточности, потребовавшей повторной ангиопластики и стентирования печеночной артерии, в дальнейшем у одного из пациентов произведена ретрансплантация органа, один пациент умер на фоне СПОН и внутрибрюшного кровотечения.

Тромбоз воротной вены развился у 1 пациента (1%) во время пребывания в стационаре в течение 5 сут. Диагноз установлен с помощью ультразвукового исследования, а затем подтвержден ангиографией. Лечение производилось путем открытой тромбэктомии из воротной вены, однако на фоне развивающейся недостаточности трансплантата пациент умер.

Тромбоз печеночных вен возник в 2 случаях (2%) в течение 4–10 мес. после выписки из стационара. Патология диагностирована с помощью ультразвуковой доплерографии с последующей СКТ-флебографией. Одной пациентке проводилась частичная эмболизация селезеночной вены, в дальнейшем она поставлена в лист ожидания для ретрансплантации печени. Одному пациенту произведена ретрансплантация органа через 9 мес. после первичной трансплантации (через 5 мес. после возникновения тромбоза печеночных вен).

Стеноз печеночной вены отмечался у 1 пациента. Диагноз установлен с помощью ультразвукового исследования, а затем подтвержден прямой кавографией. Производилось стентирование печеночной вены. В последующем на фоне развития недостаточности трансплантата пациент умер.

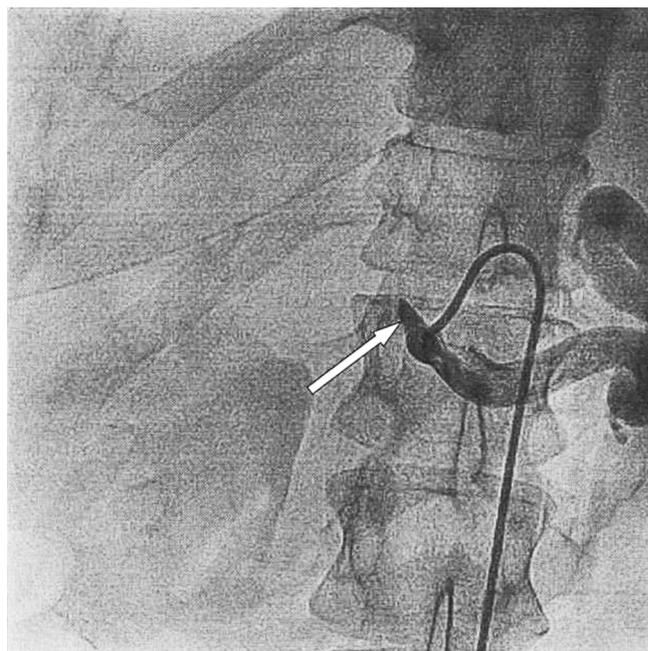


Рис. 2. Селективная ангиография общей печеночной артерии после трансплантации печени. Тромботическая престенотическая окклюзия в проксимальном отделе – «обрыв» контраста, стеноз артериального анастомоза

Fig. 2. Selective angiography of the common hepatic artery after liver transplantation. Thrombotic prestenotic occlusion in the proximal part – contrast break, arterial anastomosis stenosis

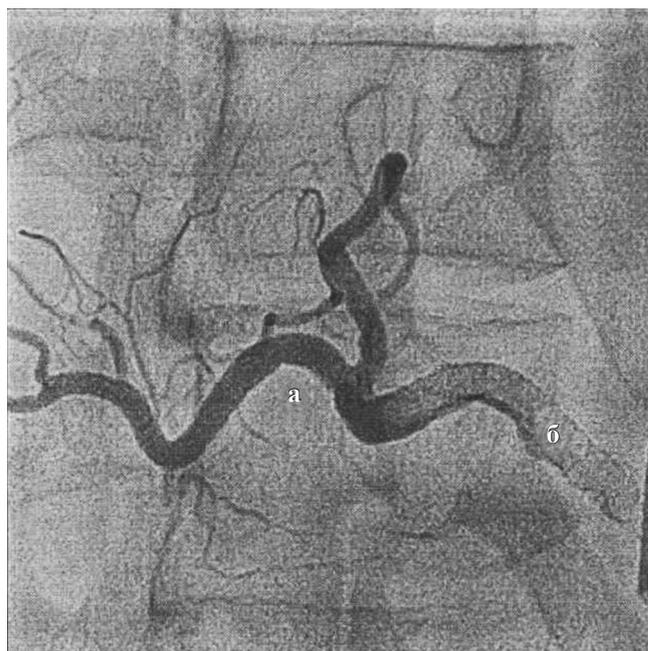


Рис. 3. Селективная ангиография общей печеночной артерии после трансплантации печени: а – восстановление кровотока в печени после селективного тромболитика; б – зона анастомоза печеночной артерии стентирована

Fig. 3. Selective angiography of the common hepatic artery after liver transplantation: а – restoration of blood flow in the liver after selective thrombolysis; б – the hepatic artery anastomosis area is stented

Стеноз нижней полой вены в зоне анастомоза, распространяющийся в краниальном направлении, отмечался у 1 пациента, через сутки выполнена баллонная ангиопластика сосуда. Градиент давления в области стеноза измеряли до и после ангиопластики для подтверждения проходимости. Частичный тромбоз нижней полой вены отмечался у одного пациента, в его случае проводилась консервативная терапия. Илеофemorальный венозный тромбоз, осложненный ТЭЛА, с последующей установкой кава-фильтра отмечался у 1 пациента.

Всем пациентам со стенозическими и тромботическими осложнениями сосудов проводилась антикоагулянтная терапия (гепарин или НМГ) в расчетной дозировке в сочетании с селективным тромболитиком у пациентов с рентгенэндоваскулярными реконструкциями, инфузия гепарина до 180–200 ед/кг/день, скорректированная в зависимости от АЧТВ (целевые уровни, 50–70 секунд).

Кровотечения отмечались у 5 пациентов после ортотопической трансплантации печени, из них 2 эпизода возникли после стентирования печеночной артерии и селективного тромболитика.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота сосудистых осложнений, описанная в литературе, сильно различается, по данным мировой и отечественной литературы. Несмотря на технический прогресс, сосудистые осложнения по-прежнему являются важным фактором потери аллотрансплантата, увеличивая послеоперационную заболеваемость и смертность.

Артериальные осложнения встречаются чаще, возникают в раннем послеоперационном периоде и связаны с высокой частотой потери трансплантата и летальностью пациентов. И наоборот, венозные осложнения встречаются реже, возникают в позднем послеоперационном периоде и не оказывают существенного влияния на потерю трансплантата или смертность.

Наиболее частыми факторами риска артериальных осложнений при ТП являются технические сложности и погрешности на этапе наложения артериального анастомоза, вызванные анатомическими особенностями трансплантата, а также предшествующими ранее реконструкциями на этапе back-table, атеросклеротическое поражение артерии органа у доноров с расширенными критериями, значимая разница в диаметре анастомозируемых артериальных культей, артериальный спазм, предшествующие ранее оперативные вмешательства на органах брюшной полости у реципиента. Наиболее частыми факторами риска венозных осложнений при ТП являются перенесенные ранее тромбозы в системе воротной вены, спленэктомия, значимая разница в диаметре сшива-

емых участков воротной вены, высокий показатель MELD, а также этиологическая природа поражения печени реципиента. К сожалению, предотвратить воздействие большинства описанных факторов возможно только путем совершенствования хирургической техники и работы с отбором пациентов в лист ожидания. Выявление вышеперечисленных факторов риска, профилактика технических осложнений и ранняя диагностика сосудистых осложнений могут снизить смертность, заболеваемость и потребность в повторной трансплантации.

Текущие тенденции показали увеличение использования эндоваскулярных вмешательств первоначально для лечения сосудистых осложнений после ТП с хорошими результатами.

При неэффективности эндоваскулярных процедур открытое оперативное восстановление по-прежнему играет свою роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство сосудистых осложнений после ортотопической трансплантации печени возникают в раннем послеоперационном периоде (до 1 месяца) и могут привести к высокому риску дисфункции трансплантата и смерти пациента.

Результат трансплантации печени зависит от компетентности и квалификации специалистов.

Раннее распознавание, диагностика и лечение осложнений после ортотопической трансплантации печени имеют решающее значение для успешного краткосрочного и долгосрочного функционирования трансплантата и выживаемости пациентов, даже у пациентов с бессимптомным течением.

Ведущими методами выявления и диагностирования сосудистых осложнений на ранних и поздних этапах лечения после ортотопической трансплантации печени, включенными в большинство протоколов исследования, являются ультразвуковая доплерография и КТ/селективная ангиография, позволяющая своевременно установить факт сосудистого осложнения.

Варианты лечения обычно включают хирургическую реваскуляризацию, чрескожный тромболитиз, чрескожную ангиопластику, ретрансплантацию или реже консервативный подход.

Комбинированный подход к разрешению сосудистых осложнений после ортотопической трансплантации печени позволяет достичь положительного результата с минимальной оперативной травматизацией пациента.

Сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени являются грозным и потенциально опасным осложнением, поэтому актуально

дальнейшее накопление и систематизация опыта диагностики и лечения этого патологического состояния.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P.* Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003 Jun; 9 (6): 612–620. Текст: электронный. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1053/jlts.2003.50098> (дата обращения: 11.07.2022). doi: 10.1053/jlts.2003.50098.
2. *Piardi T, Lhuair M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, Sommacale D.* Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol.* 2016 Jan 8; 8 (1): 36–57. – Текст: электронный. URL: <https://www.wjg-net.com/1948–5182/full/v8/i1/36.htm>. doi: 10.4254/wjh.v8.i1.36. PMID 26783420.
3. *Bonnet S, Sauvanet A, Bruno O, Sommacale D, Francoz C, Dondero F, Durand F, Belghiti J et al.* Long-term survival after portal vein arterialization for portal vein thrombosis in orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010 Jan; 34 (1): 23–28. Текст: электронный. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0399832009002395?via%3Dihub> (дата обращения: 11.11.2022). doi: 10.1016/j.gcb.2009.05.013. PMID: 19643558.
4. *Schwoppe RB, Margolis DJ, Raman SS, Kadell BM.* Portal vein aneurysms: a case series with literature review. *J Radiol Case Rep.* 2010; 4 (6): 28–38. Текст: электронный. URL: <https://www.radiologycases.com/index.php/radiologycases/article/view/431>. doi: 10.3941/jrcr.v4i6.431. PMID: 22470738.
5. *Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, Busuttil RW.* Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg.* 2009 May; 208 (5): 896–903. Текст: электронный. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19476857/> (дата обращения: 19.07.2022). Режим доступа: платный. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032. PMID 19476857.
6. *Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Barrera-Rebollo A, Asensio-Díaz E, Pinto-Fuentes P, Sarmentero-Prieto JC et al.* Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Apr; 43 (3): 749–750. Текст: электронный. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134511001886?via%3Dihub>. Дата публикации: 12.04.2011. Режим доступа: платный. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.104.
7. *Steinbrück K, Enne M, Fernandes R, Martinho JM, Balbi E, Agoglia L et al.* Vascular complications after living donor liver transplantation: a Brazilian, single-center experience. *Transplant Proc.* 2011 Jan-Feb; 43 (1): 196–198. Текст: электронный. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134510019093?via%3Dihub>. Дата публикации: 16.02.2011. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.12.007.
8. *Hejazi Kenari SK, Zimmerman A, Eslami M, F Saidi R.* Current state of art management for vascular complications after liver transplantation. *Middle East J Dig Dis.* 2014 Jul; 6 (3): 121–130. Текст: электронный. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4119668/>. PMID: 25093059; PMCID: PMC4119668.
9. *Saad WE, Davies MG, Saad NE, Westesson KE, Patel NC, Sahler LG et al.* Catheter thrombolysis of thrombosed hepatic arteries in liver transplant recipients: predictors of success and role of thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg.* 2007 Feb-Mar; 41 (1): 19–26. Текст: электронный. URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1538574406296210?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (доступ по подписке). doi: 10.1177/1538574406296210. PMID: 17277239.
10. *Singhal A, Stokes K, Sebastian A, Wright HI, Kohli V.* Endovascular treatment of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. *Transpl Int.* 2010 Mar 1; 23 (3): 245–256. Текст: электронный. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1432-2277.2009.01037.x> (дата обращения: 16.07.2022). doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.01037.x.
11. *Bekker J, Ploem S, de Jong KP.* Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009 Apr; 9 (4): 746–757. Текст: электронный. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-6143.2008.02541.x> (дата обращения: 09.07.2022). doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02541.x.
12. *Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Starzl TE.* Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation.* 1985 Dec; 40 (6): 667–671. Текст: электронный. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2952489/>. doi: 10.1097/00007890-198512000-00019. PMID: 3907040; PMCID: PMC2952489.
13. *Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW Jr.* Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg.* 1991 Jan; 161(1):76-82. Текст: электронный. URL: [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/0002-9610\(91\)90364-J/pdf](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/0002-9610(91)90364-J/pdf). doi: 10.1016/0002-9610(91)90364-j. PMID: 1987861.
14. *Drazan K, Shaked A, Olthoff KM, Imagawa D, Jurim O, Kiai K et al.* Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am Surg.* 1996 Mar 01; 62 (3): 237–240. Текст: электронный. URL: <https://europepmc.org/article/med/8607585> (дата обращения: 17.07.2022). PMID 8607585.

15. Патент № 2736905 Российская Федерация, МПК А61В17/00 (2006–01–01). Способ лечения тромбоза и стеноза артериального анастомоза после трансплантации печени: № 2020118245: заявл. 2020.05.25; опубл. 2020.11.23 / Коробка В.Л., Шаповалов А.М., Кострыкин М.Ю., Малеванный М.В., Даблиз Р.О., Котов О.В.; заявитель Коробка В.Л. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2736905C1> (дата обращения: 15.08.2021). Текст: электронный. Patent № 2736905 Rossiyskaya Federatsiya, МПК А61В17/00 (2006–01–01). Sposob lecheniya tromboza i stenoza arterial'nogo anastomoza posle transplantatsii pecheni: № 2020118245: zayavl. 2020.05.25: opubl. 2020.11.23 / Korobka V.L., Shapovalov A.M., Kostykin M.Yu., Malevannyu M.V., Dabliz R.O., Kotov O.V.; zaya-vitel' Korobka V.L. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2736905C1> (data obrashcheniya: 15.08.2021). Tekst: elektronnyu.
16. Хубутия МШ, Чжао АВ, Шадрин КБ. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (2): 60–66. *Khubutia MSh, Zhao AV, Shadrin KB*. Postoperative complications in liver transplant recipients: modern considerations of pathogenesis and main areas of prophylaxis and treatment. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; 11 (2): 60–66. Текст: электронный. URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/234/177> (дата обращения: 30.07.2021). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-2-60-66>.
17. Гранов ДА, Поликарпов АА, Тилеубергенов ИИ, Жуйков ВН, Моисеенко АВ, Шералиев АР, Карданова ИГ. Случай успешной ретрансплантации печени у пациента с ранним тромбозом печеночной артерии, осложненным некрозом желчных протоков, сепсисом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 76–83. *Granov DA, Polikarpov AA, Tileubergenov II, Zhuikov VN, Moiseenko AV, Sheraliev AR, Kardanova IG*. A case report of successful liver retransplantation in patient with early hepatic artery thrombosis complicated by bile ducts necrosis and sepsis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 76–83. Текст: электронный. URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/1066/825> (дата обращения: 16.07.2022). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-76-83>.
18. Lui SK, Garcia CR, Mei X, Gedaly R. Re-transplantation for Hepatic Artery Thrombosis: A National Perspective. *World J Surg*. 2018 Oct; 42 (10): 3357–3363. Текст: электронный. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s00268-018-4609-7> (дата обращения: 11.07.2022). doi: 10.1007/s00268-018-4609-7. PMID: 29616318.
19. Novruzbekov MS, Olisov OD. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Transplantologiya*. 2017; 9 (1): 35–50. Текст: электронный. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistye-oslozhneniya-posle-ortotopicheskoy-transplantatsii-pecheni> (дата обращения: 16.07.2022). doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-1-35-50.
20. Pawlak J, Wróblewski T, Malkowski P, Nyckowski P, Zieniewicz K, Grzelak I et al. Vascular complications related to liver transplantation. *Transplant Proc*. 2000 Sep; 32 (6): 1426–1428. Текст: электронный. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134500012811?via%3Dihub>. Дата публикации: 14.09.2000. doi: 10.1016/s0041–1345(00)01281-1.
21. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JA, Mirza DF, Bramhall SR. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl*. 2006 Jan; 12 (1): 146–151. Текст: электронный. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.20566> (дата обращения: 17.07.2022). doi: 10.1002/lt.20566.
22. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc*. 2010 Oct; 42 (8): 2970–2972. Текст: электронный. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134510011085?via%3Dihub>. Дата публикации: 21.10.2010. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.063. PMID 20970585.
23. Mattera J, Ciardullo M, Pekolj J, Stork G, Quiñonez E, Palavecino M et al. Vascular complications after liver transplantation. *Transplantation*. 2004 July 27; 78 (2): 696. Текст: электронный. URL: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2004/07271/VASCULAR-COMPLICATIONS_AFTER_LIVER.1904.aspx.
24. Saad WE, Davies MG, Sahler L, Lee DE, Patel NC, Kitanosono T et al. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: primary treatment with percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Interv Radiol*. 2005 Jun; 16 (6): 795–805. Текст: электронный. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051044307606848>. Дата публикации: 30.03.2007. Режим доступа: платный. doi: 10.1097/01.RVI.0000156441.12230.13.
25. Hamby BA, Ramirez DE, Loss GE, Bazan HA, Smith TA, Bluth E, Sternbergh WC 3rd. Endovascular treatment of hepatic artery stenosis after liver transplantation. *J Vasc Surg*. 2013 Apr; 57 (4): 1067–1072. Текст: электронный. URL: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0741521412023075?token=2EAB3BDDAC8D24-B6D1846EE7BEC59AD46054D05133457AA22AF46376AD639F7A3256301E6B6C38F2AE477F8B2ACEAE5A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220730161353>. Дата публикации: 18.01.2013. doi: 10.1016/j.jvs.2012.10.086.
26. Rostambeigi N, Hunter D, Duval S, Chinnakotla S, Golarian J. Stent placement versus angioplasty for hepatic artery stenosis after liver transplant: a meta-analysis of case series. *Eur Radiol*. 2013 May; 23 (5): 1323–1334. Текст: электронный. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-012-2730-9>. Дата публикации:

- 13.12.2012. Режим доступа: платный. doi: 10.1007/s00330-012-2730-9.
27. *Sommacale D, Aoyagi T, Dondero F, Sibert A, Bruno O, Fteriche S et al.* Repeat endovascular treatment of recurring hepatic artery stenoses in orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2013 Jun; 26 (6): 608–615. Текст: электронный. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tri.12089> (дата обращения: 18.07.2022). doi: 10.1111/tri.12089.
28. *Denys AL, Qanadli SD, Durand F, Vilgrain V, Farges O, Belghiti J et al.* Feasibility and effectiveness of using coronary stents in the treatment of hepatic artery stenoses after orthotopic liver transplantation: preliminary report. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 May; 178 (5): 1175–1179. Текст: электронный. URL: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/ajr.178.5.1781175> (дата обращения: 18.07.2022). doi: 10.2214/ajr.178.5.1781175.
29. *Holbert BL, Baron RL, Dodd GD 3rd.* Hepatic infarction caused by arterial insufficiency: spectrum and evolution of CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Apr; 166 (4): 815–820. Текст: электронный. URL: <https://www.ajronline.org/doi/epdf/10.2214/ajr.166.4.8610556> (дата обращения: 15.08.2021). doi: 10.2214/ajr.166.4.8610556.
30. *Dodd GD 3rd, Memel DS, Zajko AB, Baron RL, Santaguida LA.* Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. *Radiology.* 1994 Sep; 192 (3): 657–661. Текст: электронный. URL: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiology.192.3.8058930>. Дата публикации: 01.09.1994. Режим доступа: платный. doi: 10.1148/radiology.192.3.8058930. PMID 8058930.
31. *Leelaudomlipi S, Bramhall SR, Gunson BK, Candinas D, Buckels JA, McMaster P et al.* Hepatic-artery aneurysm in adult liver transplantation. *Transpl Int.* 2003 Apr; 16 (4): 257–261. Текст: электронный. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1432-2277.2003.tb00296.x>. Дата публикации: 15.02.2003. doi: 10.1111/j.1432-2277.2003.tb00296.x.
32. *Crossin JD, Muradali D, Wilson SR.* US of liver transplants: normal and abnormal. *Radiographics.* 2003 Sep-Oct; 23 (5): 1093–1114. Текст: электронный. URL: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.235035031>. Дата публикации: 01.09.2003. Режим доступа: платный. doi: 10.1148/rg.235035031.
33. *Marshall MM, Muiesan P, Srinivasan P, Kane PA, Rela M, Heaton ND et al.* Hepatic artery pseudoaneurysms following liver transplantation: incidence, presenting features and management. *Clin Radiol.* 2001 Jul; 56 (7): 579–587. Текст: электронный. URL: [https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(01\)90650-6/pdf](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(01)90650-6/pdf). Режим доступа: платный. doi: 10.1053/crad.2001.0650.
34. *Volpin E, Pessaux P, Sauvanet A, Sibert A, Kianmanesh R, Durand F et al.* Preservation of the arterial vascularisation after hepatic artery pseudoaneurysm following orthotopic liver transplantation: long-term results. *Ann Transplant.* 2014 Jul 18; 19: 346–352. Текст: электронный. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034853/>. Дата публикации: 18.07.2014. doi: 10.12659/AOT.890473. PMID 25034853.
35. *Woo DH, Laberge JM, Gordon RL, Wilson MW, Kerlan RK Jr.* Management of portal venous complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007 Sep; 10 (3): 233–239. Текст: электронный. URL: [https://www.techvir.com/article/S1089-2516\(07\)00095-9/fulltext](https://www.techvir.com/article/S1089-2516(07)00095-9/fulltext) (дата обращения: 18.07.2022). Режим доступа: платный. doi: 10.1053/j.tvir.2007.09.017. PMID 18086428.
36. *Pawlak J, Grodzicki M, Leowska E, Malkowski P, Michalowicz B, Nyskowski P et al.* Vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Sep; 35 (6): 2313–2315. Текст: электронный. URL: <https://www.mendeley.com/search/?page=1&query=10.1016%2Fs0041-1345%2803%2900836-4&sortBy=relevance> (дата обращения: 19.07.2022). Режим доступа: платный. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00836-4. PMID 14529925.
37. *Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, Adam R et al.* Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation.* 1999 Sep 15; 68 (5): 646–650. Текст: электронный. URL: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1999/09150/SPECIFIC_VASCULAR_COMPLICATIONS_OF_ORTHOTOPIC.9.aspx. (дата обращения: 19.07.2022). doi: 10.1097/00007890-199909150-00009.
38. *Borsa JJ, Daly CP, Fontaine AB, Patel NH, Althaus SJ, Hoffer EK et al.* Treatment of inferior vena cava anastomotic stenoses with the Wallstent endoprosthesis after orthotopic liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* 1999 Jan; 10 (1): 17–22. Текст: электронный. URL: https://www.academia.edu/4591349/Treatment_of_Inferior_Vena_Cava_Anastomotic_Stenoses_with_the_Wallstent_Endoprosthesis_after_Orthotopic_Liver_Transplantation (доступ по подписке). doi: 10.1016/s1051-0443(99)70003-5. PMID: 10872484.
39. *Коробка ВЛ, Кострыкин МЮ, Пак ЕС, Даблиз РО, Котов ОВ, Шаповалов АМ.* Трансплантация печени в Ростовской области: пятилетний опыт. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (2): 35–43. *Korobka VL, Kostykin MYu, Pak ES, Dabliz RO, Kotov OV, Shapovalov AM.* A five-year liver transplant experience in Rostov Oblast. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2020; 22 (2): 35–43. Текст: электронный. URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/1182/928> (дата обращения: 01.06.2022). doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-35-43>.
40. *Rajani R, Melin T, Björnsson E, Broomé U, Sangfelt P, Danielsson Å et al.* Budd–Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival – an 18-year experience. *Transpl Int.* 2009; 29 (2): 253–259. Текст: электронный. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2008.01838.x> (дата обращения: 16.04.2022). Режим доступа: плат-

ный. doi: 0.1111/j.1478-3231.2008.01838.x. PMID 18694401.

41. Хрипун АИ, Шурыгин СН, Миронков АБ, Прямыков АД. Венозная форма острого нарушения мезентериального кровообращения: диагностика и лечение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; (12): 95–102. *Khripun AI, Shurygin SN, Mironkov AB, Pryami- kov AD. Venous acute disturbance of mesenteric circula- tion: diagnosis and treatment. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2017; (12): 95–102. Текст: электронный. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pi- rogova/2017/12/downloads/ru/1002312072017121095> (дата обращения: 16.04.2022). doi: 10.17116/hirur- gia20171295-102.

42. Филоник ДЮ, Савчук ММ, Щерба АЕ, Руммо ОО. Сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени. *Медицинский журнал*. 2014; 2 (48): 34–39. *Filonik DYu, Sauchuk MM, Scherba AE, Rummo OO. Vascular complications development after orthotopic liver transplantation. Medical Journal*. 2014; 2 (48): 34–39. Текст: электронный. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21476932> (дата обращения: 20.07.2022). Режим доступа: Научная электронная библиотека eLibrary.

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

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	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">ПН380</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">(индекс издания)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">количество комплектов</td> </tr> <tr> <td style="width: 50px; height: 20px;"></td> </tr> </table>	ПН380	(индекс издания)	количество комплектов																					
ПН380																										
(индекс издания)																										
количество комплектов																										
на 2024 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 8.33%;">1</th> <th style="width: 8.33%;">2</th> <th style="width: 8.33%;">3</th> <th style="width: 8.33%;">4</th> <th style="width: 8.33%;">5</th> <th style="width: 8.33%;">6</th> <th style="width: 8.33%;">7</th> <th style="width: 8.33%;">8</th> <th style="width: 8.33%;">9</th> <th style="width: 8.33%;">10</th> <th style="width: 8.33%;">11</th> <th style="width: 8.33%;">12</th> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда <input style="width: 100%;" type="text"/> <small>(почтовый индекс) (адрес)</small>																										
Кому <input style="width: 100%;" type="text"/> <small>(фамилия, инициалы)</small>																										
Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА на журнал <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">ПН380</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">(индекс издания)</td> </tr> </table>	ПН380	(индекс издания)																						
ПН380																										
(индекс издания)																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; font-size: x-small;">пв</td> <td style="width: 33%; font-size: x-small;">место</td> <td style="width: 33%; font-size: x-small;">ли-тер</td> </tr> </table>			пв	место	ли-тер																					
пв	место	ли-тер																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; font-size: x-small;">стои-мость</td> <td style="width: 25%; font-size: x-small;">подписки пере-адресовки</td> <td style="width: 25%; font-size: x-small;">руб. _____ коп. _____</td> <td style="width: 25%; font-size: x-small;">руб. _____ коп. _____</td> <td style="width: 25%; font-size: x-small;">количество комплектов</td> </tr> <tr> <td style="width: 50px; height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			стои-мость	подписки пере-адресовки	руб. _____ коп. _____	руб. _____ коп. _____	количество комплектов																			
стои-мость	подписки пере-адресовки	руб. _____ коп. _____	руб. _____ коп. _____	количество комплектов																						
на 2024 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 8.33%;">1</th> <th style="width: 8.33%;">2</th> <th style="width: 8.33%;">3</th> <th style="width: 8.33%;">4</th> <th style="width: 8.33%;">5</th> <th style="width: 8.33%;">6</th> <th style="width: 8.33%;">7</th> <th style="width: 8.33%;">8</th> <th style="width: 8.33%;">9</th> <th style="width: 8.33%;">10</th> <th style="width: 8.33%;">11</th> <th style="width: 8.33%;">12</th> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда <input style="width: 100%;" type="text"/> <small>(почтовый индекс) (адрес)</small>																										
Кому <input style="width: 100%;" type="text"/> <small>(фамилия, инициалы)</small>																										

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-32-40

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ

А.Х. Бабаджанов, З.Р. Хайбуллина, Э.К. Тургунбаев, Ш.У. Маткаримов

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Республика Узбекистан

Цель: изучить динамику параметров системы гемостаза в раннем послеоперационном периоде и выделить сроки восстановления уровня про- и антикоагулянтов, синтезируемых печенью, у реципиентов доли печени от живого родственного донора. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 31 реципиент и 31 родственник донор доли печени, получавшие лечение в ГУ «РСНПМЦХ им. ак. В. Вахидова» в период с августа 2022-го по август 2023 г. Проводилось определение параметров системы гемостаза у реципиентов с неосложненным течением послеоперационного периода. **Результаты.** Выявлено, что компенсация в системе гемостаза происходит даже при низком уровне факторов коагуляции на 10-е сутки после трансплантации печени. У реципиентов снижение антикоагулянтов более выражено, нежели прокоагулянтов, а в целом система гемостаза находится в неустойчивом равновесии, которое под влиянием внешних и внутренних факторов легко может сместиться как в сторону гипер-, так и гипокоагуляционного состояния. Значимым влияющим фактором при этом является активность фибринолитической системы и уровень фибриногена. Постепенное восстановление концентрации фибриногена к концу первых суток после операции – это результат включения синтетической функции печени. После трансплантации печени имеются признаки активации эндотелия, но не его повреждения, которые регрессируют и нормализуются к 10-м суткам после операции. В то же время в исходном статусе у реципиентов имеется повышение как количества, так и активности фактора Виллебранда, что указывает на повреждение эндотелия и эндотелиальной дисфункции. Низкий уровень гомоцистеина у реципиентов, вероятно, является протективным фактором в отношении развития тромботических осложнений, а его динамика отражает постепенное восстановление функциональной активности печени, адаптации донорской печени к функционированию. **Заключение.** Мониторинг системы гемостаза у реципиентов после трансплантации печени позволяет не только своевременно предотвратить тромбогеморрагические осложнения, но и судить о динамическом равновесии про- и антикоагулянтов, сроках восстановления активности основных факторов системы гемостаза и, согласно этому, варьировать режимы введения антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов фибринолиза, проводить заместительную терапию и реализовывать концепцию управления гемостазом.

Ключевые слова: трансплантация печени, тромбогеморрагические осложнения, эндотелиальная дисфункция, факторы коагуляции, гемостаз.

EVALUATION OF HEMOSTASIS PARAMETERS IN RECIPIENTS AFTER RELATED RIGHT LOBE LIVER TRANSPLANTATION

A.H. Babadjanov, Z.R. Khaibullina, E.K. Turgunbaev, S.U. Matkarimov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery, Tashkent, Uzbekistan

Objective: to study the dynamics of hemostasis parameters in the early postoperative period and to identify the timing of restoration of the level of procoagulants and anticoagulants synthesized by the liver (received from a living related donor) in liver lobe recipients. **Materials and methods.** Under observation were 31 recipients and 31 related donors of liver lobe. They were treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical

Для корреспонденции: Бабаджанов Азам Хасанович. Адрес: 100000, Ташкент, ул. Паркент, 2-22-2. Тел. 998 (90) 175-17-03. E-mail: azam746@mail.ru

Corresponding author: Azam Babadjanov. Address: 2-22-2, Parkent str., Tashkent, 100000, Uzbekistan. Phone: 998 (90) 175-17-03. E-mail: azam746@mail.ru

Center for Surgery in Tashkent, Uzbekistan, from August 2022 to August 2023. Hemostasis parameters were determined in recipients, whose postoperative period was uneventful. **Results.** It was revealed that compensation in the hemostasis system occurs even at low levels of coagulation factors on day 10 after liver transplantation (LT). In recipients, a decrease in anticoagulants was more pronounced than that of procoagulants. In general, the hemostasis system was in an unstable equilibrium, which, under the influence of external and internal factors, can easily shift both towards hypercoagulable and hypocoagulable state. Activity of the fibrinolytic system and fibrinogen level are significant influencing factors. Gradual recovery of fibrinogen levels by the end of day 1 after surgery is the result of activation of the synthetic function of the liver. After LT, there were signs of endothelium activation, but not endothelial damage, which regress and normalize by postoperative day 10. At the same time, in the initial status, recipients had an increase in both the amount and activity of von Willebrand factor, which indicates endothelial damage and dysfunction. The low level of homocysteine in recipients is probably a protective factor against the development of thrombotic complications, and homocysteine dynamics reflects the gradual restoration of the functional activity of the liver, adaptation of the donor liver to functioning. **Conclusion.** Monitoring of hemostasis system in recipients after liver transplantation allows to prevent thrombohemorrhagic complications in time but also to assess the dynamic equilibrium of procoagulants and anticoagulants, the timing of restoration of the activity of the main hemostasis factors and, according to this, to vary the administration regimes of anticoagulants, antiplatelet medications, and fibrinolysis inhibitors, to carry out replacement therapy and to realize the concept of hemostasis management.

Keywords: liver transplantation, thrombohemorrhagic complications, endothelial dysfunction, coagulation factors, hemostasis.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбгеморрагические осложнения при трансплантации печени (ТП) представляют большую проблему в периоперационном периоде [1–3]. Скомпрометированный исходный статус у больных с терминальной стадией заболевания печени (ТСЗП), разбалансированность системы гемостаза, а также анатомические особенности ангиоархитектоники донорской печени, непосредственно технические особенности всех этапов ТП, включая обработку донорской печени на back table, создают предпосылки для развития этих осложнений [4, 5]. По данным разных авторов, частота развития кровотечений и тромбозов сильно варьирует, составляя от 0,02 до 25%, а прогнозировать риск тромбгеморрагических осложнений на основании параметров гемостазиограммы до операции невозможно [6, 7]. Эти сложности объясняются тем, что у каждого пациента имеются индивидуальные особенности резерва компенсаторных возможностей системы гемостаза, степени эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии.

Для исходного метаболического статуса у больных с терминальной стадией болезни печени характерна различная степень выраженности диспротеинемии вследствие снижения белковосинтетической функции печени (гипоальбуминемия на фоне гиперглобулинемии), проявлений синдрома холестаза и цитолиза, а также гипохолестеринемии и гипергликемии за счет снижения обмена гликогена и липопротеинов в печени [8, 9]. Вследствие нарушений синтетической функции гепатоцитов также снижается продукция белковых факторов коагуляции и естественных антикоагулянтов, что является предпосылкой к развитию как тромботических, так

и геморрагических осложнений при сдвиге хрупкого динамического равновесия факторов гемостаза [10]. Как известно, в печени синтезируются практически все факторы коагуляционного гемостаза (II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII), факторы – ингибиторы коагуляции (антитромбин, кофактор гепарина II, протеин С, протеин S, ингибитор тканевого фактора), компоненты фибринолитической системы (плазминоген, альфа-2-антитрипсин, ингибитор плазмина) [10, 11]. В то же время такие факторы, как активатор плазминогена урокиназного типа, тромбомодулин, синтезируются вне печени, и уровень их зависит от степени повреждения тканей и эндотелия [12]. Значимым усугубляющим моментом развития тромбо-геморрагических осложнений является портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, гипертрофированный диффузный коллатеральный венозный кровоток, что обуславливает секвестрацию тромбоцитов в селезенке [11]. Портопульмональная гипертензия наблюдается в 3–8% случаев и обуславливает прокоагулянтные сдвиги в эндотелии легочной ткани, что может быть основой патогенеза данного состояния, а внутрилегочные микротромбы на аутопсии у больных с портопульмональным синдромом тому подтверждение [13]. А.А. Vorst et al. (2018) сообщают, что кровотечения и тромбозы при ТП развивались в 20,7 и 25% случаев соответственно, а 50% ретрансплантаций печени были выполнены по поводу тромботических осложнений [14].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 31 реципиент и 31 родственной донор доли печени, получавшие лечение в ГУ «РСПИМЦХ им. ак. В. Вахидова» в

период с августа 2022-го по август 2023 г. Эта группа реципиентов была отобрана на втором этапе овладения методикой ТП в нашем Центре, т. е. через 4 года с момента проведения первой ТП в 2018 году.

Среди реципиентов преобладали мужчины (22 против 9 женщин); средний возраст составил 40,15 (95% ДИ: 38,7–45,6) года, в этиологии цирроза печени преобладал хронический гепатит В и дельта – в 26 (83,9%) случаях; средний бал по шкале MELD (Model of End-Stage Liver Disease) составил 14,4 (95% ДИ: 12,8–15,9); фиброскан составил 33,6 (95% ДИ: 29,1–38,0). Исходный риск тромбгеморрагических осложнений по шкале вероятности Wells был высоким, т. к. у 28 (90,3%) пациентов было варикозное расширение вен пищевода (2,8 (95% ДИ: 2,61–3,14) ствола) и кровотечения в анамнезе – у 10 (32,2%) больных (от 1 до 5 эпизодов). Все реципиенты были с неосложненным течением послеоперационного периода.

Исследование факторов системы гемостаза проводили на автоматическом коагулометре ACL-TOP (USA) стандартными наборами: определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый комплекс, включающий протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО), антитромбин-III (АТ-III), пламиноген, Д-димер (высокочувствительный иммунотурбидиметрическим методом), фактор Виллебранда (ФВ Ag), активность фактора Виллебранда (ФВ Act), гомоцистеин, естественные антикоагулянты плазмы – протеин С и протеин S. Параметры оценивали до операции, непосредственно после окончания операции (п/о), через 12 часов, 24 часа после ТП, а также на 5–7-е и 10-е сутки послеоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний вес трансплантата в нашем исследовании составил $627,2 \pm 45,8$ грамма. Как в исходном статусе, так и во все сроки наблюдения параметры протромбинового комплекса – ПВ, МНО, характеризующие уровень II фактора, были достоверно ниже, чем у доноров, а также ниже нижней границы референс-интервала. В течение 1 суток (п/о, через 12 и 24 ч после ТП) ПВ было удлинено в 1,6–1,63 раза ($p < 0,05$), МНО увеличено в 1,6–1,65 раза ($p < 0,05$), а постепенное увеличение синтеза II фактора в течение первой недели после ТП все же не приводило к достижению целевых значений. На 5–7-е сутки ПВ и МНО имели положительную динамику, однако были ниже, чем у доноров, в 1,35 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно, сохраняясь на этом уровне до 10-х суток наблюдения. На 10-е сутки наблюдения МНО было ниже значений у доноров в 1,3 раза, ПВ удлинено в 1,33 раза ($p < 0,05$) (рис. 1). Пик удлинения ПВ и повышения МНО приходился на конец 1-х суток после операции, что указывает на дефицит факторов коагуляции в этот срок.

Частичное восстановление уровня протромбина к 10-м суткам было достаточным для баланса в системе гемостаза, отражением чего является уровень ТВ и АЧТВ. На 10-е сутки ТВ и АЧТВ были в пределах референс-интервала. Необходимо отметить, что пик удлинения ТВ и АЧТВ приходился на период непосредственно после окончания операции, что связано с особенностями обработки донорской печени на back-table, применением промывающих и консервирующих растворов, а также ведением периода реперфузии трансплантата в ходе его имплантации. Длительность обработки печени на back-table составила $93,3 \pm 17,6$ мин. В период с 12 ч до 5 суток после ТП

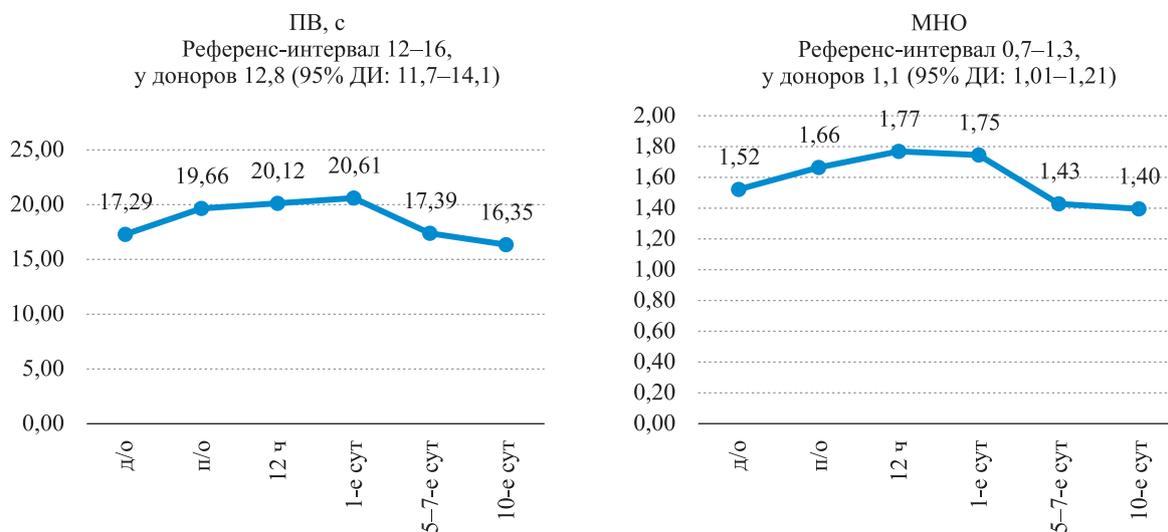


Рис. 1. Динамика ПВ и МНО у реципиентов доли печени

Fig. 1. Dynamics of Prothrombin Time and International Normalized Ratio in liver lobe recipients

параметр ТВ был на стационарном уровне и удлинён относительно доноров в 1,3–1,35 раза, а АЧТВ имело второй пик удлинения до 59,8 с (95% ДИ: 29,5–77,6) к концу первых суток наблюдения (рис. 2).

Примечательна широкая вариабельность АЧТВ, что было обусловлено индивидуальными особенностями каждого реципиента, дозой гепарина и концентрацией антитромбина III, поскольку АЧТВ является индикатором эффективности гепаринотерапии. На 5–7-е сутки АЧТВ находилось на целевом уровне 41,1 с (95% ДИ: 33,7–52,6), а к 10-м суткам составляло 33,7 с (95% ДИ: 20,5–47,6), что является значением в пределах референс-интервала. В то же время имелся дефицит АТ-III, а также естественных антикоагулянтов, синтезируемых печенью – протеинов С и S.

Содержание антитромбина III у реципиентов печени сохранялось на низком уровне вплоть до 10-х суток послеоперационного периода, хотя имело

тенденцию к постепенному повышению, начиная с 5-х суток (рис. 3).

Подчеркнем, что низкий уровень антитромбина III приводит к неэффективности гепаринотерапии, т. к. гепарин не активен в отсутствие своего кофактора, которым является АТ-III. Уровень АТ-III у здоровых доноров составляет 100,3% при референсном интервале 83–128%, а у реципиентов печени был снижен относительно этого уровня в 3,2; 3,0; 3,6; 2,3 и 1,7 раза на этапах наблюдения ($p < 0,05$). Пик снижения АТ-III пришелся на 1-е сутки после операции, после чего наметилась тенденция к повышению АТ-III, и к 5-м суткам он увеличился в 1,6 раза относительно предыдущего срока и возрос в динамике к 10-м суткам, все же оставался ниже референс-интервала и в 1,7 раза ниже, чем у доноров. Низкий уровень АТ-III при назначении антикоагулянтной терапии может служить индикатором в пользу выбора альтернативных антикоагулянтов (ингиби-

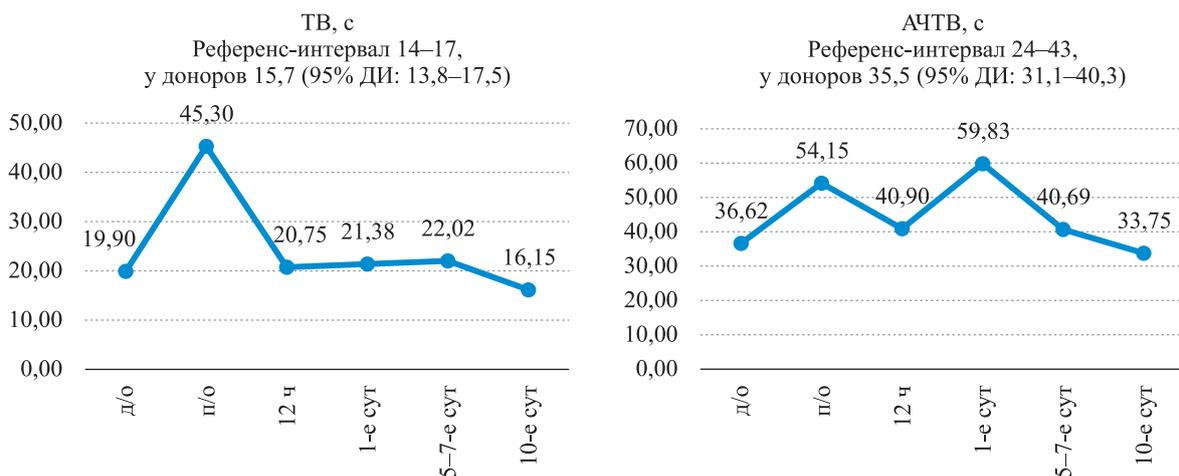


Рис. 2. Динамика ТВ и АЧТВ у реципиентов доли печени

Fig. 2. Dynamics of Thrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time in liver lobe recipients

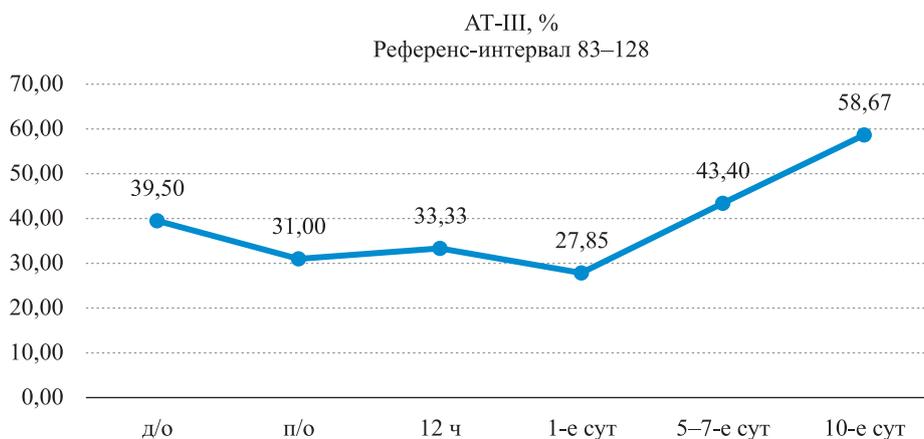


Рис. 3. Динамика АТ-III у реципиентов доли печени

Fig. 3. Dynamics of antithrombin III in liver lobe recipients

торов Ха и др.) до 5-х суток после операции ввиду возможной недостаточной эффективности нефракционированного гепарина в условиях дефицита АТ-III.

Уровень протеинов С и S, который исходно был снижен относительно уровня здоровых доноров в 1,9 ($p < 0,05$) и 1,1 ($p > 0,05$) раза соответственно, восстанавливался частично на 10-е сутки. Протеин С к 10-м суткам наблюдения восстанавливался лишь до 57%, что в 1,5 раза ниже целевого уровня ($p < 0,05$), а протеин S восстанавливался до 52,9%, что в 1,6 ($p < 0,05$) раза ниже целевого уровня. При этом пик снижения протеинов С и S был через 12 часов после ТП, когда протеин С был снижен в 2,8 раза, а протеин S – в 2,3 раза относительно уровня доноров ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, результаты показывают, что компенсация в системе гемостаза происходит даже при низком уровне факторов коагуляции на 10-е сутки

ТП, когда ТВ и АЧТВ находятся в пределах референс-интервала, а МНО удлинено в 1,3 раза, АТ-III снижен в 1,7 раза, протеин С и S снижены в 1,5 и 1,6 раза соответственно относительно доноров.

Как видно, снижение антикоагулянтов более выражено, нежели прокоагулянтов, а в целом система гемостаза находится в неустойчивом равновесии, которое под влиянием внешних и внутренних факторов легко может сместиться как в сторону гипер-, так и гипокоагуляционного состояния. Значимым влияющим фактором при этом является активность фибринолитической системы и уровень фибриногена (рис. 5).

Так, активность плазминогена была снижена на протяжении первой недели после ТП, находясь на уровне в 2,2 и 2,5 раза ниже ($p < 0,05$) относительно доноров через 12 и 24 ч после ТП. К 5-м суткам активность плазминогена несколько возросла, а

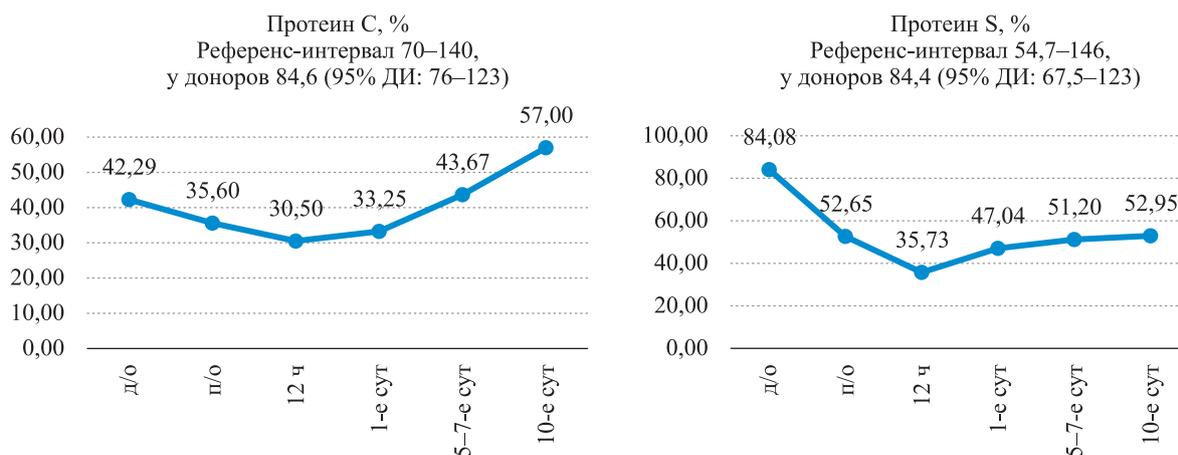


Рис. 4. Динамика протеинов С и S у реципиентов доли печени

Fig. 4. Dynamics of proteins C and S in liver lobe recipients

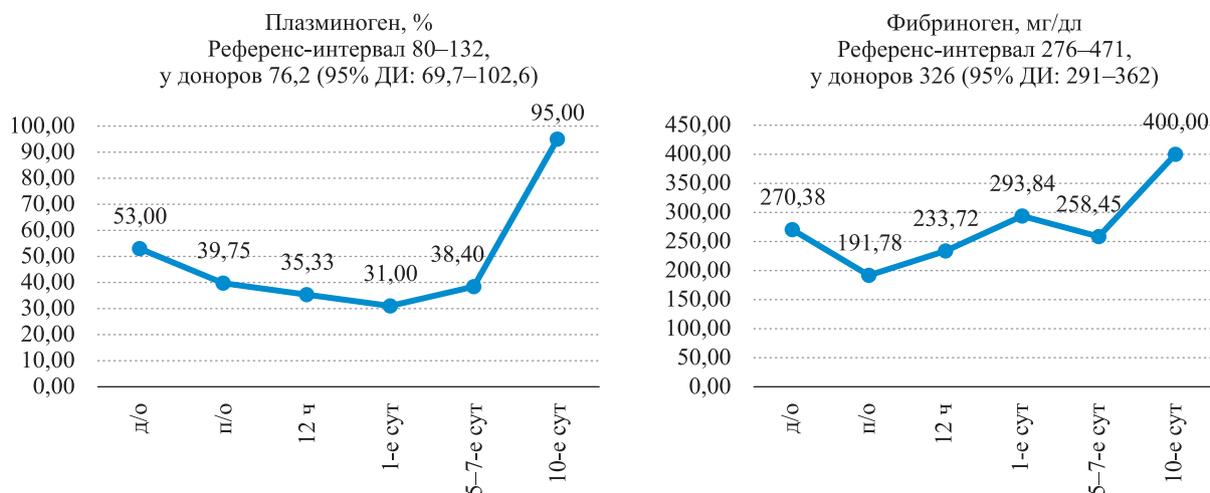


Рис. 5. Динамика уровня плазминогена и фибриногена у реципиентов доли печени

Fig. 5. Dynamics of plasminogen and fibrinogen levels in liver lobe recipients

на 10-е сутки она находилась в пределах референс-интервала, превышая таковую у доноров в 1,2 раза. Концентрация фибриногена была снижена в большей степени непосредственно после ТП и постепенно увеличивалась на протяжении 1-й недели, достигнув уровня референс-интервала на 10-е сутки после ТП.

Оценка содержания и активности фактора Виллебранда (ФВ) показала, что у реципиентов имело место снижение обоих показателей в динамике к 10-м суткам после ТП (рис. 6).

Непосредственно после окончания операции наблюдалось повышение активности ФВ (ФВ Act) без увеличения его количества (ФВ Ag), а в дальнейшем была отчетливая тенденция к снижению ФВ количественно, но без понижения его активности, вплоть до 5-х суток наблюдения. На 10-е сутки отмечалась нормализация количественного содержания ФВ Ag и снижение его активности до уровня референс-ин-

тервала, однако оба показателя были выше, чем у доноров, в 2,1 и 1,5 раза для ФВ Act и ФВ Ag соответственно ($p < 0,05$).

Количество тромбоцитов у реципиентов снижалось в 4,6 раза относительно уровня доноров на 1-е сутки и оставалось на этом уровне до 5-х суток после ТП, а к 10-м суткам увеличивалось в 2,1 раза относительно предыдущего срока, хотя не достигало уровня нижней границы референс-интервала и уровня доноров (рис. 7). Отметим, что на 1-е сутки после ТП тромбоцитопения, вероятно, компенсируется повышением их агрегационных свойств в условиях повышения активности фактора Виллебранда, а к 5-м суткам синхронно снижается активность ФВ и увеличивается количество тромбоцитов, обеспечивая баланс анти- и проагрегационных свойств. При этом повышение агрегации тромбоцитов и запуска каскада свертывания крови с развитием тромботических (как

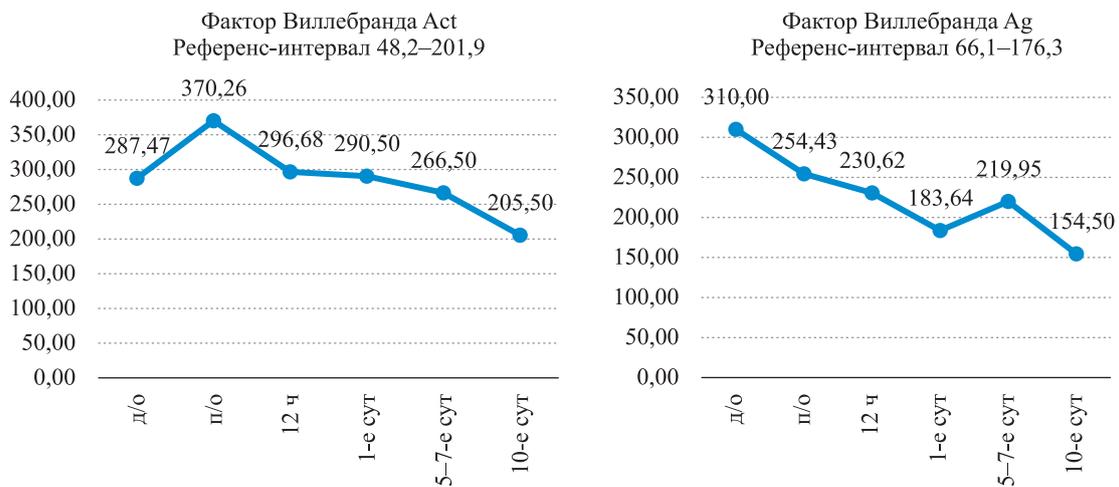


Рис. 6. Динамика уровня фактора Виллебранда у реципиентов доли печени

Fig. 6. Dynamics of Willebrand factor levels in liver lobe recipients

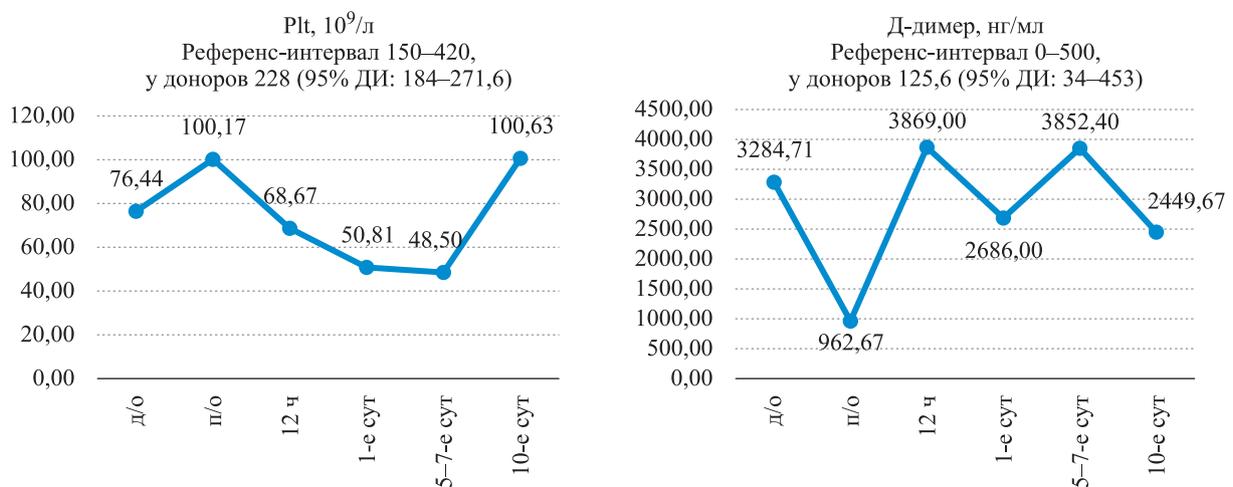


Рис. 7. Динамика уровня тромбоцитов (Plt) и Д-димера у реципиентов доли печени

Fig. 7. Dynamics of platelet (Plt) and D-dimer levels in liver lobe recipients

артериальных, так и венозных) осложнений мы не наблюдали. Концентрация Д-димера во все сроки была повышенной, в среднем составляя 962–3869 нг/мл, отражая разнонаправленные сдвиги этого показателя.

Изучение уровня гомоцистеина у реципиентов показало его снижение в 2,5 раза относительно уровня доноров непосредственно после операции, увеличение в 2 раза от этого уровня через 12 ч п/о, плато до 24 ч п/о и постепенное повышение до уровня доноров и референс-интервала, которое отмечалось уже на 5-е сутки после ТП (рис. 8).

Это указывает на восстановление реакций обмена аминокислот в печени, в частности реакций транسمетилирования, где участвуют метионин и гомоцистеин, а также и общих путей катаболизма аминокислот путем трансаминирования, декарбоксилирования и дезаминирования. Отметим, что гомоцистеин при повышении его уровня является независимым фактором развития инсульта и тромбозов, а также ассоциирован с развитием мозговых нарушений (депрессия, болезнь Альцгеймера, синдром хронической усталости), остеопороза. Низкий уровень гомоцистеина у реципиентов печени, вероятно, является протективным фактором в отношении развития тромботических осложнений, а динамика гомоцистеина отражает постепенное восстановление функциональной активности печени, адаптации донорской печени к функционированию в условиях организма реципиента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пересадка печени от живого родственного донора отличается от ТП от посмертного донора тем, что в организм реципиента поступает не целый орган, а только его часть. Следовательно, сроки восстановления функций печени будут отличаться, что связано с количеством функционирующей печеночной

паренхимы. По данным литературы, у реципиентов целой печени от трупного донора восстановление синтетической функции печени и нормализация факторов гемостаза происходит на 1–2-е сутки [8, 11]. Нами было выявлено, что функция печени по синтезу достаточного количества факторов коагуляции, а также антикоагулянтов у реципиентов доли печени восстанавливалась медленно, т. к. целевые значения достигались частично лишь на 5–7-е сутки. При этом синтез естественных антикоагулянтов отставал от синтеза факторов свертывания, а активность фибринолитической системы зависела от течения послеоперационного периода. Как известно, уровень активации пламиногена зависит от степени повреждения тканей с выходом тканевых факторов – активаторов пламиногена, ингибиторов активаторов пламиногена PAI-1, степени эндотоксемии, выраженности эндотелиальной дисфункции (ЭД) и интенсивности дезактивации биоактивных молекул, в том числе при участии печени [11]. Прогрессирование снижения естественных антикоагулянтов плазмы в срок через 12 ч после ТП, выявленное нами, может быть фактором риска тромботических осложнений в этот период, особенно в условиях дефицита антитромбина III, и требует обязательного мониторинга каждые 12 часов на протяжении первых 3 суток после ТП.

Низкий уровень протеина С при нормальном содержании его кофактора – протеина S также указывает на предрасположенность к тромботическим осложнениям. Как известно, дефицит протеина С ведет к нарушению инактивации V, VII факторов, что увеличивает прокоагулянтный потенциал плазмы крови, т. к. активный тромбин (IIa) не только катализирует превращение фибриногена в фибрин, но и активирует механизм противосвертывания через активацию протеина С. При достаточном содержании протеина С запускается следующий каскад: Па

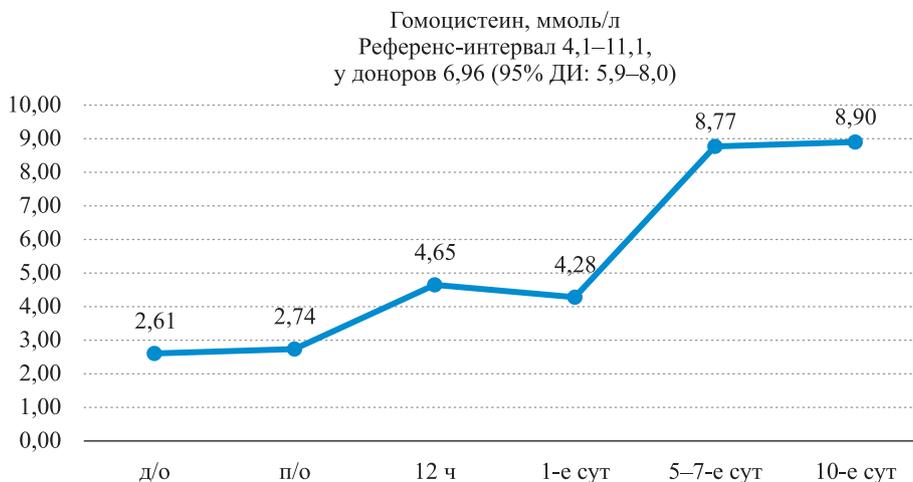


Рис. 8. Динамика уровня гомоцистеина у реципиентов доли печени

Fig. 8. Dynamics of homocysteine levels in liver lobe recipients

взаимодействует с тромбомодулином, кальцием, протромбином, и далее этот комплекс активирует протейин С, а он взаимодействует с кофактором S и ионами кальция, а комплекс, состоящий из протейина С, S, кальция, разрушает активный V и VII факторы, таким образом тормозя коагуляционный гемостаз как по внутреннему, так и по внешнему пути [11, 13]. Дефицит естественных антикоагулянтов, синтезируемых печенью, отчасти уравнивается дефицитом прокоагулянтов, однако это динамическое равновесие нестабильно.

Снижение фибриногена непосредственно после ТП, возможно, обусловлено тем, что фибриноген – это фактор, который первый реагирует на гемодилюцию и массивную кровопотерю. Средний объем кровопотери в нашем исследовании составил $1388,9 \pm 198,9$ мл за весь период операции, которая длилась в среднем $596,7 \pm 29,0$ мин. Постепенное восстановление концентрации фибриногена к концу первых суток – это результат включения синтетической функции печени.

Информативным маркером состояния эндотелия является фактор Виллебранда. Наши результаты показывают, что у реципиентов после ТП имеются признаки активации эндотелия, но не его повреждения, которые регрессируют и нормализуются к 10-м суткам после ТП. В то же время в исходном статусе у реципиентов имеется повышение как количества, так и активности ФВ, что указывает на повреждение эндотелия и ЭД.

Концентрация Д-димера у реципиентов была повышенной во все сроки наблюдения, что было ожидаемым, учитывая терминальную стадию заболевания печени в исходном статусе и оперативную травму в результате ТП. Учитывая низкую специфичность Д-димера для прогноза тромботических осложнений в послеоперационном периоде, повышение его следует рассматривать как типичное, а мониторинг динамики этого показателя следует проводить по показаниям, в случае клинической необходимости. Также отметим, что все реципиенты получали антикоагулянтную терапию, артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений мы не наблюдали ни в одном случае. Низкий уровень гомоцистеина, который мы констатировали у своих пациентов, возможно, является протективным от этих грозных осложнений.

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что мониторинг системы гемостаза у реципиентов доли печени позволяет не только своевременно диагностировать тромбогеморрагические осложнения, но и судить о динамическом равновесии про- и антикоагулянтов, сроках восстановления активности основных факторов системы гемостаза и, согласно этому, варьировать режимы введения антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов фибринолиза и

проводить заместительную терапию, т. е. осуществлять концепцию управления гемостазом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволили сделать следующие выводы.

1. У реципиентов доли печени в исходном статусе имеет место сбалансированное снижение факторов коагуляции (IIa), а также антикоагулянтов (протейины С, S, АТ-III) на фоне достоверно ($p < 0,05$) повышенного относительно уровня у доноров фактора Виллебранда ФВ Ag, ФВ Act.
2. В течение первых суток после ТП МНО снижено в 1,6–1,63 раза, ТВ удлинено в 1,3 раза, АТ-III снижен в 3,0–3,6 раза, протейин С – в 2,8–2,5 раза, протейин S – в 2,3–1,4 раза, плазминоген – в 2,2–2,5 раза, при этом имеется отчетливая тенденция удлинения ТВ, ПВ и снижения протейинов С и S к 12 ч послеоперационного периода на фоне резко сниженного уровня АТ-III, что позволяет рассматривать этот срок как критический, когда синтетическая и элиминационная функция печени недостаточна.
3. К 5–7-м суткам после ТП не происходит полного восстановления уровня факторов гемостаза, хотя уровень МНО, АТ-III, протейина С, плазминогена достоверно выше относительно 1-х суток наблюдения, однако ниже уровня доноров в 1,3; 2,3; 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно.
4. Компенсация в системе гемостаза происходит даже при низком уровне факторов коагуляции на 10-е сутки ТП, когда ТВ и АЧТВ находятся в пределах референс-интервала, а МНО удлинено в 1,3 раза, АТ-III снижен в 1,7 раза, протейин С и S снижены в 1,5 и 1,6 раза соответственно относительно доноров ($p < 0,05$).
5. Непосредственно после окончания операции наблюдалось повышение активности ФВ (ФВ Act) без увеличения его количества (ФВ Ag), а в дальнейшем была отчетливая тенденция к снижению ФВ количественно, но без понижения его активности вплоть до 5-х суток наблюдения; на 10-е сутки отмечалась нормализация количественного содержания ФВ Ag и снижение его активности до уровня референс-интервала, однако оба показателя были выше, чем у доноров, в 2,1 и 1,5 раза для ФВ Act и ФВ Ag соответственно ($p < 0,05$), отражая сначала активацию эндотелия, а затем ее регресс.
6. Синтез естественных антикоагулянтов отстает от синтеза факторов свертывания, а активность фибринолитической системы зависит от течения послеоперационного периода; у реципиентов после ТП имеются признаки активации эндотелия, но не его повреждения, о чем свидетельствует уровень ФВ Ag, ФВ Act, когда ФВ Ag понижается

- при сохраняющейся высокой ФВ Аст, а в дальнейшем имеет место тенденция к нормализации этих показателей до уровня референс-интервала к 10-м суткам после ТП.
7. Низкий уровень гомоцистеина у реципиентов печени, вероятно, является протективным фактором в отношении развития тромботических осложнений, а динамика повышения концентрации гомоцистеина к 10-м суткам после ТП отражает постепенное восстановление функциональной активности печени, адаптации донорской печени к функционированию в условиях организма реципиента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gautier S, Monakhov A, Gallyamov E, Tsurulnikova O, Zagaynov E, Dzhanbekov T. Laparoscopic left lateral section procurement in living liver donors: A single center propensity score-matched study. *The Journal of Clinical and Translational Research*. 2018 Sep; 32 (9): e13374. doi: 10.1111/ctr.13374.
- Мойсюк ЯГ, Малиновская ЮО, Богомолов ПО. Трансплантация печени. Современные достижения и проблемы. *Вестник МЕДСИ*. 2017; 29. Moysyuk YaG, Malinovskaya YuO, Bogomolov PO. Transplantatsiya pecheni. Sovremenniye dostizheniya i problemi. *Vestnik MEDSI*. 2017; 29.
- Buros C, Dave AA, Furlan A. Immediate and Late Complications After Liver Transplantation. *Radiologic Clinics of North America*. 2023 Sep; 61 (5): 785–795. doi: org/10.1016/j.rcl.2023.04.002.
- Bezinover D, Molly FD, Dalal PG, Moores RP, Stine JG, Wang M et al. Perioperative thrombotic complications associated with pediatric liver transplantation: a UNOS database evaluation. *HPB*. 2019; 21 (3): 370–378. doi: 10.1016/j.hpb.2018.08.014.
- Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, Zanusi G, Senzolo M, Ori C. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015 July 14; 21 (26): 8004–8013. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8004.
- Хубутия МШ, Чжао АВ, Шадрин КБ. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (2): 60–66. *Khubutia MSh, Zhao AV, Shadrin KB*. Postoperative complications in liver transplant recipients: modern considerations of pathogenesis and main areas of prophylaxis and treatment. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; 11 (2): 60–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-2-60-66>.
- Soltys K, Lemoine C, Zhang X, Bhat R, Bucuvalas J, Rasmussen S et al. Factors associated with thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric liver transplant: A multi-center analysis from the Starzl Network for Excellence in Pediatric Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2023 Jun; 27 (4): e14521. doi: 10.1111/PETR.14521.
- Медеубеков УШ, Куандыков ТК, Мутагиров ВВ. Оценка гемостаза и его коррекция у пациентов после трансплантации печени. *Бюллетень хирургии Казахстана*. 2016; 3: 30–33. *Medeubekov USh, Kuandikov TK, Mutagirov VV*. Otsenka gemostaza i yevo korrektsiya u patsientov posle transplantatsii pecheni. *Byulleten khirurgii Kazakhstana*. 2016; 3: 30–33.
- Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation*. 2003 Feb 15; 75 (3 Suppl): S12–S15. doi: 10.1097/01.TP.0000046534.45645.47. PMID: 12589131.
- Podoplelova NA, Nechipurenko DY, Ignatova AA, Sveshnikova AN, Pantelev MA. Procoagulant platelets: Mechanisms of generation and action. *Hämostaseologie*. 2021 Apr; 41 (2): 146–153. doi: 10.1055/a-1401-2706.
- Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021; 19 (4): 1116–1122. doi:org/10.1111/jth.15239.
- Григорьева КН, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Цибилова ВИ, Третьякова МВ, Блинов ДВ и др. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (5): 588–599. *Grigoreva KN, Bitsadze VO, Khizroeva DKh, Tsibizova VI, Tretyakova MV, Blinov DV et al*. Prognostic value of von Willebrand factor in clinical practice. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (5): 588–599. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.363.
- Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28; 22 (4): 1541–1550. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1541. PMID: 26819521; PMCID: PMC4721987.
- Borst AJ, Sudan DL, Wang LA, Neuss MJ, Rothman JA et al. Bleeding and thrombotic complications of pediatric liver transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65 (5): e26955. doi: 10.1002/pbc.26955.

Статья поступила в редакцию 07.09.2023 г.

The article was submitted to the journal on 07.09.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-41-45

ПРИМЕНЕНИЕ ТУЛИЕВОГО ЛАЗЕРА В ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ БРОНХОСКОПИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ

М.Т. Беков¹, И.В. Пашков¹, Р.А. Латыпов¹, Д.О. Олешкевич¹, К.С. Смирнов¹, Я.С. Якунин¹, Н.А. Кузнецов¹, Т.С. Лобова¹, А.З. Гулуев¹, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

Бронхиальные стенозы являются одной из основных причин тяжелого течения послеоперационного периода у реципиентов донорских легких. Одним из методов восстановления проходимости дыхательных путей является реканализация с использованием лазера. Данная методика востребована ввиду сочетания режущих и коагуляционных эффектов. В данной статье продемонстрирована возможность использования фиброволоконного тулиевого лазера при внутрипросветном использовании с целью реканализации бронхиальных стенозов у реципиентов легких.

Ключевые слова: трансплантация легких, бронхиальные осложнения, бронхиальные стенозы, тулиевый лазер.

THULIUM FIBER LASER USE IN INTERVENTIONAL BRONCHOSCOPY IN LUNG RECIPIENTS

M.T. Bekov¹, I.V. Pashkov¹, R.A. Latypov¹, D.O. Oleshkevich¹, K.S. Smirnov¹, Ya.S. Yakunin¹, N.A. Kuznetsov¹, T.S. Lobova¹, A.Z. Guluev¹, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Bronchial stenosis is a major cause of severe postoperative period in lung recipients. One of the methods to restore airway patency is recanalization using laser. This technique is popular due to the combination of cutting and coagulation effects. In this article, we demonstrate the possibility of intraluminal use of a thulium fiber laser (TFL) to recanalize bronchial stenosis in lung recipients.

Keywords: lung transplantation, bronchial complications, bronchial stenosis, thulium laser.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация легких является общепризнанным радикальным методом хирургического лечения хронических заболеваний легких в стадии декомпенсированной дыхательной недостаточности, резистентной к другим существующим методам консервативного лечения. С момента первой трансплантации легких, выполненной J.D. Hardy, прошло более 60 лет. За этот период трансплантация легких

стала рутинным и доступным видом медицинской помощи. Рост числа реципиентов легких, а также увеличение продолжительности их жизни закономерно приводят к увеличению количества выявляемых в разные сроки после операции бронхиальных осложнений.

Бронхиальные стенозы – одна из главных разновидностей бронхиальных осложнений – являются одной из причин тяжелого течения отдаленного послеоперационного периода у реципиентов донорских

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

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

легких [1, 3]. Восстановление проходимости дыхательных путей осуществляется методами интервенционной бронхоскопии, в том числе с использованием фиброволоконного тулиевого лазера.

Интервенционная бронхоскопия является важной составляющей мультидисциплинарного подхода к послеоперационному ведению реципиентов легких.

Бронхиальным стенозом (БС) после трансплантации легких является стойкое, не зависящее от акта дыхания сужение просвета, преимущественно за счет рубцовой или грануляционной ткани.

Несмотря на относительно низкую частоту тяжелых форм бронхиальных осложнений, именно стенозы значительно ухудшают функцию трансплантата и качество жизни реципиента, прогрессируя, приводят к жизнеугрожающим состояниям [4].

К основным методикам эндоскопической коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов легких относят:

- баллонную дилатацию [5];
- аргоноплазменную коагуляцию (АПК) [6, 7];
- использование лазера;
- криоабляцию [8];
- аппликацию или инъекцию митомицина в область рубца [9, 10];
- инъекцию глюкокортикостероидов в область рубца [11];
- брахитерапию [12];
- стентирование [13–17].

Использование лазера в восстановлении проходимости дыхательных путей имеет преимущества ввиду сочетания режущего и коагулирующего воздействия на ткани [18, 19]. Проникающая способность лазер-индуцированной коагуляции варьируется в пределах 1–2 мм вместо неконтролируемой глубокой коагуляции тканей при применении аргоноплазменной коагуляции [20].

С целью обеспечения оптимальной экспозиции при выполнении манипуляции лазер используют в условиях ригидной бронхоскопии [21]. Среди основных осложнений принято выделять кровотечение, перфорацию, образование бронхиальных свищей. Так, в работе S. Cavaliere et al. серьезные осложнения возникли у 119 из 5049 пациентов после восстановления просвета дыхательных путей с помощью лазера (2,4%), а смертность составила 0,3% [22].

Также одним из характерных для использования лазера осложнений является риск возникновения возгорания в дыхательных путях [23]. С целью профилактики рекомендуется снижать FiO_2 меньше 40% или, если позволяет клиническая ситуация, работать в условиях апноэ [24].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России за период с 2014-го по май 2023 года было выполнено 109 трансплантаций легких, в том числе в составе комплекса «сердце–легкие».

В качестве диагностических методов для выявления и определения степени стеноза использовались показатели спирометрии, мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки, а также обзорная видеобронхоскопия.

Бронхиальные осложнения, в частности бронхиальные стенозы, классифицировались согласно Рекомендациям международного сообщества трансплантации сердца и легких (ISHLT) (табл.) [14].

Терапевтические подходы к стенозам бронхиального дерева легочных трансплантатов характеризуются этапностью применения и возрастающей степенью инвазивности способов реканализации при рецидивирующем течении данного осложнения.

Критериями отбора реципиентов для выполнения лазерной реканализации являлось наличие стеноза

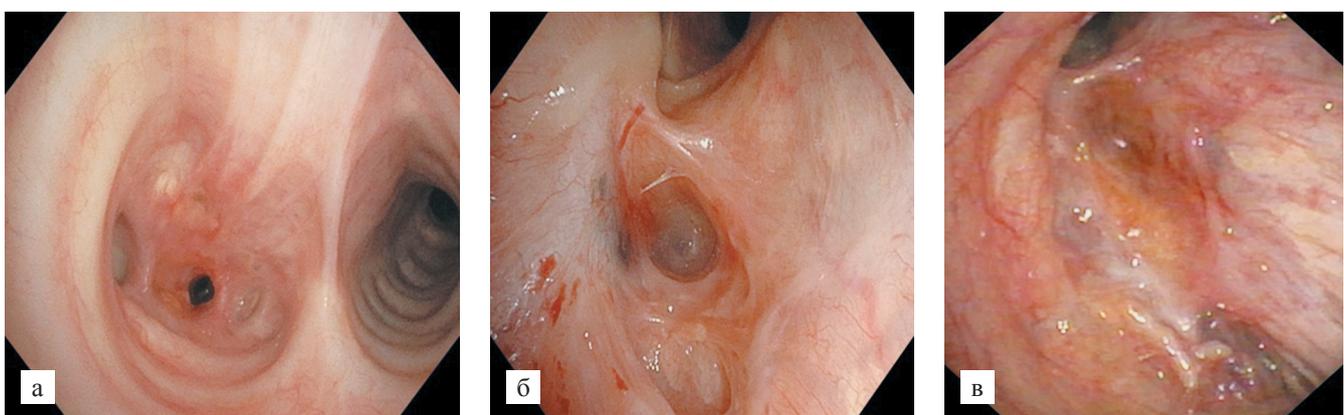


Рис. 1. Бронхиальные стенозы: а, б – стенозы бронхов 3-й степени; в – стеноз бронха 4-й степени

Fig. 1. Bronchial stenosis: а, б – grade III bronchial stenosis; в – grade IV bronchial stenosis

3–4-й степени согласно вышеуказанной классификации (рис. 1).

Во всех случаях использовался тулиевый лазер (FIBERLASE U3). Диаметр волокна составлял 365 мкм, длина волны 1,94 мкм. Энергия импульса выставлялась на минимальных параметрах – 0,025 Дж, а частота – 240 Гц. При необходимости увеличить интенсивность воздействия в первую очередь увеличивали частоту излучения, а не энергию.

Оперативные вмешательства выполнялись в операционной под общей анестезией, в условиях ригидной бронхоскопии и высокочастотной искусственной вентиляции легких. Стоит отметить, что с целью предотвращения возгорания этапы оперативного вмешательства, связанные с воздействием лазера, выполнялись в условиях апноэ.

С помощью катетера выполнялись постоянная ирригация и аспирация 0,9% раствора натрия хлорида (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За указанный период бронхиальные стенозы, требующие эндоскопических вмешательств, возникли у 21 реципиента легких (19,3%). У 9 пациентов отмечались мультифокальные стенозы.

В среднем каждому реципиенту легких с рецидивирующим бронхиальным стенозом было выполнено от 1 до 6 эндоскопических вмешательств разной степени инвазивности с целью восстановления проходимости бронхов. Стойкая ремиссия продолжительностью не менее 6 месяцев была достигнута в 15 случаях (71,4%). Впервые в нашей практике тулиевый лазер был применен в июне 2021 года. Всего же лазерная реканализация была применена в 14 случаях у 11 реципиентов. Стоит отметить, что во всех случаях лазер использовался в комбинации с баллонной дилатацией, криотерапией и стентированием.

При использовании лазера в водной среде отмечалось меньшее образование струпа (карбонизации) по сравнению с использованием лазера в воздушной среде или с аргоноплазменной коагуляцией (рис. 3). Данная закономерность связана с большим эффектом vaporization в водной среде.

В нашей практике серьезных осложнений, связанных с использованием тулиевого лазера, отмечено не было.

ВЫВОДЫ

1. Использование тулиевого лазера в интервенционной бронхоскопии у реципиентов легких является

Таблица

Классификация бронхиальных осложнений ISHLT
ISHLT classification of bronchial complications

Ишемия и некроз	Локализация	a – в зоне анастомоза (в пределах 1 см)
		b – процесс, исходящий из анастомоза до промежуточного бронха или до проксимального края левого главного бронха
		c – процесс, исходящий из главного бронха с распространением на долевыи или сегментарные бронхи
	Степень	a – циркулярная ишемия менее 50% диаметра анастомоза
b – циркулярная ишемия от 50 до 100% диаметра анастомоза		
c – циркулярный некроз менее 50% диаметра анастомоза		
d – циркулярный некроз от 50 до 100% диаметра анастомоза		
Несостоятельность	Локализация	a – хрящевая часть
		b – мембранозная часть
		c – распространенная
	Степень	a – до 25% диаметра анастомоза
b – от 25 до 50% диаметра анастомоза		
c – от 50 до 75% диаметра анастомоза		
d – более 75% диаметра анастомоза		
Стенозы	Локализация	a – зона анастомоза
		b – анастомоз + долевыи/сегментарные бронхи
		c – только долевыи/сегментарные бронхи
	Степень	a – уменьшение диаметра до 25% диаметра анастомоза
b – уменьшение диаметра от 25 до 50% диаметра анастомоза		
c – уменьшение диаметра от 50 до 100% диаметра анастомоза		
d – полная обструкция		
Бронхомалация	Локализация	a – в пределах 1 см от зоны анастомоза
		b – с вовлечением анастомоза и распространением более 1 см

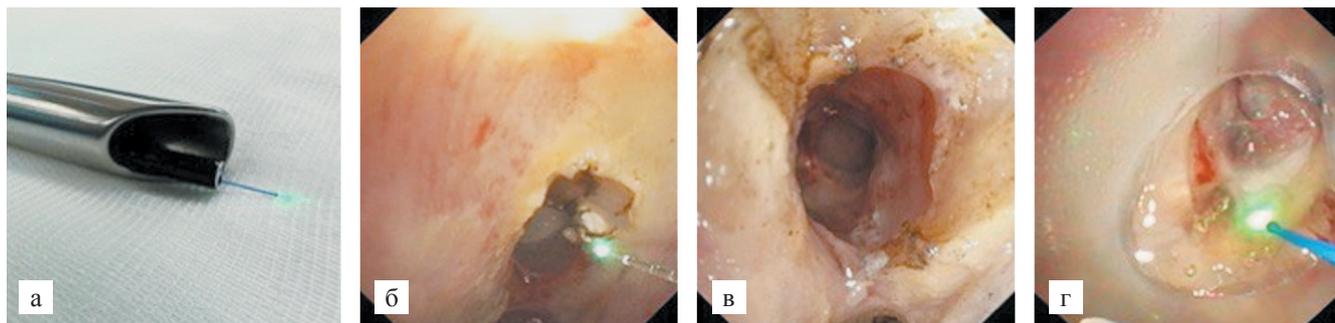


Рис. 2. Этапы реканализации стеноза бронхов: а – гибкий бронхоскоп расположен в просвете ригидного бронхоскопа с волокном тулиевого лазера; б, в – эндоскопическая картина в моменте реканализации тулиевым лазером; г – применение лазера в водной среде с использованием дистального колпачка с ирригацией 0,9% раствора натрия хлорида

Fig. 2. Stages of bronchial stenosis recanalization: а – flexible bronchoscope is located in the lumen of a stiff bronchoscope with a thulium laser fiber; б, в – endoscopic picture at the moment of recanalization with thulium laser; г – laser application in aqueous medium using a distal bulb with irrigation with sodium chloride 0.9%

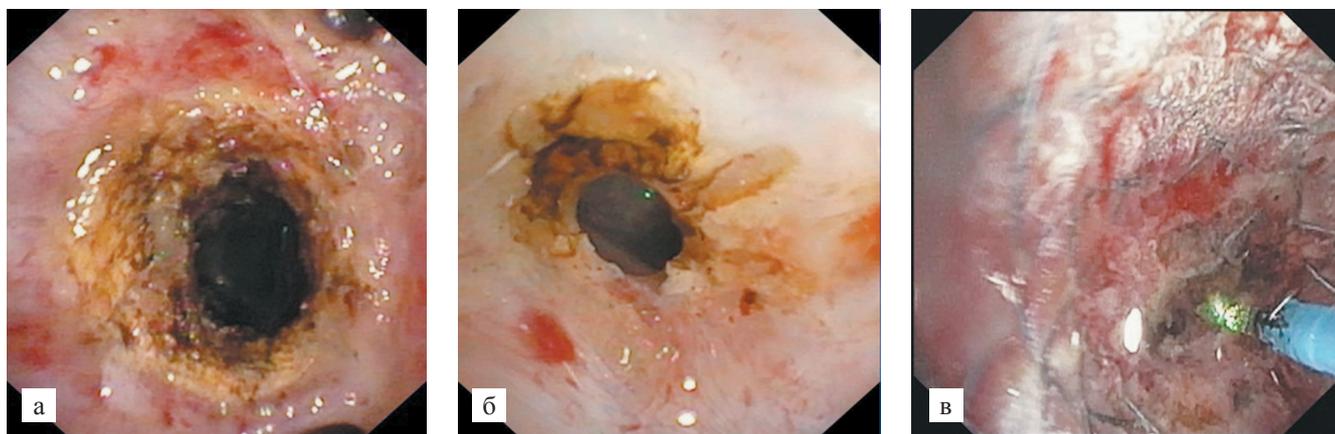


Рис. 3. Степень карбонизации при реканализации бронхов: а – воздействие аргоноплазменной коагуляции; б – воздействие тулиевого лазера в воздушной среде; в – воздействие тулиевого лазера в водной среде, с имплантированным стентом в просвете бронха

Fig. 3. Extent of carbonization during bronchial recanalization: а – exposure to argon-plasma coagulation; б – exposure to thulium laser in air medium; в – exposure to thulium laser in aqueous medium, with an implanted stent in the bronchial lumen

эффективным и безопасным методом реканализации бронхов.

- Использование лазера в условиях водной среды значительно уменьшает образование грубого струпа в области коагуляции, а также препятствует возгоранию кислорода в дыхательных путях. Но стоит отметить, что ввиду особенностей бронхиального дерева воссоздание водной среды не всегда представляется возможным.
- Наиболее эффективное использование тулиевого лазера заключается в его применении в сочетании с другими способами реканализации бронхиальных стенозов, в сочетании с баллонной дилатацией, криоабляцией и/или стентированием.
- Существующие в рамках интервенционной бронхоскопии методы внутрипросветного высокоэнергетического воздействия позволяют решать ши-

рокий спектр задач, направленных на улучшение отдаленных результатов трансплантации донорских легких.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Mohanka M, Banga A. Alterations in Pulmonary Physiology with Lung Transplantation. *Comprehensive Physiology*. 2023; 13 (1): 4269–4293. doi: 10.1002/cphy.c220008.
- Lequia L, Frisch A, Sinniah RS, Girgis RE, Egan J, Sathiyamoorthy G et al. Post-transplant bronchial stenosis: A single center retrospective study. *Chest*. 2022; 162 (4): 2582–2583. doi: 10.1016/j.chest.2022.08.2111.

3. 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. *Scientific Reports*. 2023; 13 (1): 1–10. doi: 10.1038/s41598-023-27864-1.
4. Delbove A, Senage T, Gazengel P, Tissot A, Lacoste P, Cellerin L et al. Incidence and risk factors of anastomotic complications after lung transplantation. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2022; 16: 1–10. doi: 10.1177/17534666221110354.
5. De Gracia J, Culebras M, Alvarez A, Catalán E, De la Rosa D, Maestre J et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respiratory medicine*. 2007; 101 (1): 27–33. doi: 10.1016/j.rmed.2006.04.019.
6. Keller CA, Hinerman R, Singh A, Alvarez F. The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complications after solid organ transplantation. *Chest*. 2001; 119 (6): 1968–1975. doi: 10.1378/chest.119.6.1968.
7. Bergler W, Hönig M, Götte K, Petroianu G, Hörmann K. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1997; 111 (4): 381–384. doi: 10.1017/S0022215100137387.
8. Maiwand MO, Zehr KJ, Dyke CM, Peralta M, Tadjkarim, S, Khagani A, Yacoub MH. The role of cryotherapy for airway complications after lung and heart-lung transplantation. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1997; 12 (4): 549–554. doi: 10.1016/S1010-7940(97)00208-X.
9. Cosano-Povedano J, Muñoz-Cabrera L, Jurado-Gómez B, del Carmen Fernández-Marin M, Cobos-Ceballos MJ, Cosano-Povedano A. Topical mitomycin C for recurrent bronchial stenosis after lung transplantation: a report of 2 cases. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2008; 15 (4): 281–283. doi: 10.1097/LBR.0b013e3181879e3a.
10. Davidson KR, Elmasri M, Wahidi MM, Shofer SL, Cheng GZ, Mahmood K. Management of lung transplant bronchial stenosis with mitomycin C. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2019; 26 (2): 124–128. doi: 10.1097/LBR.0000000000000540.
11. Tremblay A, Coulter TD, Mehta AC. Modification of a mucosal-sparing technique using electrocautery and balloon dilatation in the endoscopic management of web-like benign airway stenosis. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2003; 10 (4): 268–271.
12. Warszawski-Baumann A, Baumann R, Karstens J, Christiansen H, Gottlieb J, Welte T. HDR brachytherapy: an option for preventing nonmalignant obstruction in patients after lung transplantation. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2012; 188 (12): 1085.
13. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. *Thoracic surgery clinics*. 2015; 25 (1): 55–75. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.09.008.
14. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018; 37 (5): 548–563. doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1309.
15. Choong CK, Sweet SC, Zoole JB, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ et al. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006; 131 (1): 198–203. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.06.053.
16. Chhajed PN, Tamm M, Glanville AR. Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2004; 25 (04): 413–423. doi: 10.1055/s-2004-832714.
17. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, Feng J, Budev M et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2007; 84 (2): 401–409. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.05.018.
18. Colt HG. Bronchoscopic laser in the management of airway disease in adults. *MediLib c2020* [updated 202 august 11; cited 2023 March]. Available from: <https://www.medilib.ir/>.
19. Jeong BH, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Kim H, Kim J. Results of interventional bronchoscopy in the management of postoperative tracheobronchial stenosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012; 144 (1): 217–222. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.077.
20. Gesierich W, Reichenberger F, Fertl A, Haeussinger K, Sroka R. Endobronchial therapy with a thulium fiber laser (1940 nm). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; doi: 147 (6): 1827–1832.
21. Perrin G, Colt HG, Martin C, Mak MA, Dumon JF, Gouin F. Safety of interventional rigid bronchoscopy using intravenous anesthesia and spontaneous assisted ventilation: a prospective study. *Chest*. 1992; 102 (5): 1526–1530. doi: 10.1378/chest.102.5.1526.
22. Cavaliere S, Dumon JF. Laser bronchoscopy. In *Interventional bronchoscopy*. Karger Publishers. 2000; 41 (1): 108–119. doi: 10.1159/000162111.
23. Mahmood K, Wahidi MM. Ablative therapies for central airway obstruction. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2014; 35 (06): 681–692. doi: 10.1055/s-0034-1395501.
24. Caplan RA, Barker SJ, Connis RT, Cowles C, de Richemond AL, Nickinovich DG et al. Practice advisory for the prevention and management of operating room fires: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Operating Room Fires. *Anesthesiology*. 2013; 118 (2): 271–290. doi: 10.1097/ALN.0b013e31827773d2.

Статья поступила в редакцию 17.07.2023 г.

The article was submitted to the journal on 17.07.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-46-72

СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ – СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР МИРОВОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

К.О. Сёмаш^{1, 2}, Т.А. Джанбеков^{1, 2}, М.М. Акбаров^{1, 2}

¹ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Республика Узбекистан

² Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

Сосудистые осложнения после трансплантации печени являются редкими, однако представляют собой грозные состояния, которые могут потенциально привести к потере трансплантата и гибели реципиента. В данной работе проанализирован международный опыт своевременной диагностики разнообразных сосудистых осложнений, которые могут развиваться у реципиентов после проведенной трансплантации печени, а также оптимальные сроки и методы лечения данных осложнений.

Ключевые слова: трансплантация печени, сосудистые осложнения.

VASCULAR COMPLICATIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION: CONTEMPORARY APPROACHES TO DETECTION AND TREATMENT. A LITERATURE REVIEW

K.O. Semash^{1, 2}, T.A. Dzhanbekov^{1, 2}, M.M. Akbarov^{1, 2}

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Vascular complications (VCs) after liver transplantation (LT) are rare but are one of the most dreaded conditions that can potentially lead to graft loss and recipient death. This paper has analyzed the international experience in the early diagnosis of various VCs that can develop following LT, as well as the optimal timing and methods of treatment of these complications.

Keywords: liver transplant, vascular complications.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени – очень сложный, все-сторонне комплексный метод лечения больных с терминальными стадиями поражения печени, при этом зарекомендовавший себя как единственный, который позволяет значительно продлить жизнь инкурабельным пациентам [1]. Однако данное оперативное пособие сопряжено со значительными рисками, к которым, в том числе, относятся сосудистые осложнения [2].

Общая частота сосудистых осложнений в различных мировых центрах разнится, при этом сум-

марно она составляет около 7% при ортотопической трансплантации печени от посмертных доноров и около 13% при трансплантации фрагментов печени от живых доноров, причем как во взрослой, так и в детской когортах реципиентов [3–7].

Поскольку сосудистые осложнения несут максимальную угрозу потери трансплантата, их диагностика и лечение являются серьезным аспектом с точки зрения выживаемости трансплантата и реципиента. Это объясняет, почему в настоящее время многие команды трансплантологов проводят тщательное наблюдение за всеми сосудистыми анастомозами с

Для корреспонденции: Константин Олесьевич Сёмаш. Адрес: Ташкент, ул. Кичик халка йўли, 10. Тел. +998 (94) 090-89-05. E-mail: mail@doctorse mash.com

Corresponding author: Konstantin Semash. Address: 10, Kichik khalga yuli str., Tashkent, Uzbekistan. Phone: +998 (94) 090-89-05. E-mail: mail@doctorse mash.com

использованием доплеровской ультрасонографии, которая позволяет оперативно выявлять и лечить данные осложнения до того, как трансплантат печени будет безвозвратно утерян [8–10].

Действительно, сосудистые осложнения могут внезапно прервать кровоснабжение печени с высокой вероятностью потери трансплантата.

Как правило, вне зависимости от типа осложнения лечебные мероприятия включают в себя:

- консервативную терапию;
- эндоваскулярную пластику/стентирование/тромболитиз;
- чрескожно-чреспеченочные методы лечения;
- открытую хирургическую реканализацию;
- ретрансплантацию.

Несмотря на то что открытое хирургическое вмешательство считалось основным выбором для реваскуляризации трансплантата, успехи в эндоваскулярной хирургии позволили выполнять реваскуляризацию менее инвазивно и весьма эффективно. В последние десятилетия огромные успехи в области интервенционной радиологии радикально изменили диагностические и терапевтические подходы к ведению пациентов с сосудистыми осложнениями после трансплантации печени [1, 5, 11–18].

Фактически чрескожные эндоваскулярные вмешательства (т. е. тромболитические вмешательства, баллонная ангиопластика и стентирование), проводимые опытными эндоваскулярными хирургами, стали чаще использоваться и постепенно вытеснять открытую хирургию, становясь хирургическим методом выбора при лечении сосудистых осложнений после трансплантации печени [18–20].

Далее по ходу повествования мы будем останавливаться на каждом сосудистом осложнении подробно и рассматривать оптимальные методы выявления осложнений и их лечения, основываясь на данных мировых литературных источников.

1. ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Недавние исследования показали, что кровотечение не является единственным риском при трансплантации печени по поводу циррозов различной этиологии. В условиях хирургического вмешательства на печени необходимо учитывать несколько факторов риска, таких как пережатие сосудов, вено-венозное шунтирование, наличие центральных венозных катетеров, применение антифибринолитических препаратов, повреждение/ишемия тканей, венозный застой, этиология заболеваний печени, повреждение эндотелия, время ишемии. Все эти факторы могут увеличить вероятность тромботических осложнений [21–23].

Терминальная стадия заболевания печени сама по себе является фактором риска развития тромбозов. При заболеваниях печени и операциях на печени обычные тесты на коагуляцию зачастую не дают или дают неверную информацию о состоянии гемостаза. Так, протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО) служат лишь показателем прокоагулянтных факторов и нечувствительны к уровням антикоагулянтных факторов в плазме, поэтому они не всегда являются надежными для описания гемостатического статуса пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени.

Выраженное снижение как прокоагулянтных факторов (факторы II, V, VII, IX, X, XI, XII), так и антикоагулянтных факторов (антитромбин III, протеин C и протеин S), увеличение фактора фон Виллебранда и пониженный уровень ADAMTS13, протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда, являются характерной особенностью течения цирроза печени и приводят пациента к новому гемостатическому балансу [11]. Фактор Виллебранда выполняет свои гемостатические функции, связываясь с фактором VIII и компонентами соединительной ткани, а также способствует адгезии тромбоцитов к эндотелиальным поверхностям и агрегации тромбоцитов [24].

Тромбоцитопения, как следствие гиперспленизма у пациентов с портальной гипертензией, аномального метаболизма тромбопоэтина, повышенного разрушения тромбоцитов, опосредованного антиагрегантными антителами, и подавления костного мозга, вызванного алкоголем, противовирусной и иммуносупрессивной терапией, является еще одним состоянием, развивающимся при циррозах печени [25]. Если количество тромбоцитов не очень низкое ($<50 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения не представляет собой повышенного риска интраоперационного кровотечения. Такого количества тромбоцитов обычно достаточно, чтобы гарантировать нормальное образование тромбина, а низкое количество тромбоцитов компенсируется более высоким уровнем фактора фон Виллебранда, который отвечает за адгезию тромбоцитов [26, 27]. Гиперфибринолиз является еще одним описанным признаком терминальной стадии заболевания печени, но его роль в коагулопатии цирроза все еще обсуждается [28]. Повышенный уровень тканевого активатора плазминогена и дефицит активируемого тромбином ингибитора фибринолиза были связаны с лабораторными изменениями, типичными для гиперфибринолиза, и повышенным риском кровотечений [29]. Однако цирроз печени также связан со снижением фибринолиза, о чем свидетельствует снижение уровня плазминогена и повышение уровня ингибитора активатора плазминогена. Противоположные результаты объясняют продолжающиеся

дебаты относительно отсутствия или наличия гиперфибринолитического состояния у пациентов с заболеваниями печени, даже если баланс фибринолиза, вероятно, восстанавливается за счет параллельных изменений профибринолитических и антифибринолитических факторов (табл. 1) [30].

Вышеперечисленные факторы, влияющие на дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем, могут оказывать прямое воздействие на риски возникновения сосудистых осложнений после трансплантации печени.

2. АРТЕРИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Артериальные осложнения по-прежнему остаются самыми грозными и основными причинами заболеваемости и смертности после ортотопической трансплантации печени [20, 34, 173]. Как правило, трансплантат печени кровоснабжается за счет воротной вены, печеночной артерии (или нескольких печеночных артерий). Печеночная артерия (ПА) играет крайне важную роль, поскольку она обеспечивает кровоснабжение как паренхимы печени, так и желчного дерева. Отсутствие или редукция артериального кровотока зачастую приводит к билиарным осложнениям из-за ишемических процессов с образованием некроза желчных протоков, абсцессов печени, что приводит к дисфункции трансплантата, септическим осложнениям и потере трансплантата вплоть до гибели реципиента [20, 34, 174]. Именно поэтому очень важно крайне быстрое выявление данной проблемы и своевременное лечение.

Основные артериальные осложнения после трансплантации печени:

- тромбоз печеночной артерии (частота развития 1,9–16,6%) [10];
- стриктура артериального анастомоза (частота развития 0,8–9,3%) [175];
- синдром обкрадывания селезеночной артерией (частота развития до 10,1%) [26–31];

- псевдоаневризма печеночной артерии (частота развития 0,1–3%) [18];
- разрыв печеночной артерии (артериальное кровотечение, частота развития <1%) [176].

По срокам эти осложнения разделяют на ранние (осложнение случилось в первый месяц после трансплантации печени), и поздние (осложнение развилось позже одного месяца после трансплантации печени).

Особое внимание следует уделять ранним осложнениям, поскольку они связаны с потерей трансплантата и высокой смертностью. В разных исследованиях продолжают обсуждать сроки ранних и поздних осложнений. Большинство авторов поздними осложнениями считают те, которые произошли в течение первых четырех недель с момента проведенной трансплантации, а другие – в течение первых шести месяцев [13, 32–34]. Однако по данным последнего международного консенсуса было принято, что ранние осложнения являются таковыми, когда они развиваются в течение первого месяца после проведения трансплантации печени [8, 13, 18, 33–34].

2.1. Тромбоз артерии трансплантата печени

Тромбоз артерии трансплантата печени (ТАТП) – окклюзия печеночной артерии тромбом. Согласно классификации сосудистых осложнений, описанной выше, разделяют ранние и поздние тромбозы артерии трансплантата печени [8, 13, 18, 32–34].

Тромбоз артерии трансплантата печени – это наиболее частое (около 50% из всех сосудистых осложнений) и наиболее тяжелое артериальное осложнение, которое может развиться после трансплантации печени, и одна из основных причин первичной дисфункции трансплантата, которая может привести к его потере и смерти пациента в раннем послеоперационном периоде [37]. При этом артериальный

Таблица 1

Баланс антигемостатических и прогемостатических факторов у пациентов с циррозом печени

Balance of antihemostatic and prohemostatic factors in cirrhosis

	Антигемостатические факторы	Прогемостатические факторы
Первичный гемостаз	Дисфункция тромбоцитов	Рост фактора фон Виллебранда
	Тромбоцитопения	Снижение ADAMTS 13
	Сниженный синтез тромбopoэтина	Реактивация тромбоцитов
Коагуляция	Сниженный синтез факторов II, V, VII, IX, X, XI	Повышение фактора VIII
	Дефицит витамина К	Снижение антикоагулянтного белка С, белка S, антитромбина III
	Гиподисфибриногенемия	Прокоагулянтные изменения в структуре фибрина
Фибринолиз	Низкий уровень α2-антиплазмина, фактора XIII, снижение активируемого тромбином ингибитора фибринолиза	Низкий плазминоген
		Повышение ингибитора активатора плазминогена-1

тромбоз встречается чаще у реципиентов младшей возрастной группы [7, 8, 16, 17, 34–37].

При несвоевременной диагностике шанс потерять трансплантат крайне высок. Единственный метод лечения в данной ситуации – ретрансплантация печени. И действительно, частота ретрансплантаций очень высока при несвоевременной реваскуляризации трансплантата, и по данным литературы, она составляет 25–83%. В последние годы активно внедряются методы ранней реваскуляризации с помощью эндоваскулярного вмешательства [5, 8, 13, 16, 17, 36, 38–45].

Истинная частота развития ранних ТАТП неизвестна, но она сильно варьирует (от 0 до 12%) [7, 32, 36, 43, 46, 47, 175]. Беккер и соавторы в 2009 году сообщили, что на основе анализа 21 822 пациентов, которым была проведена ортотопическая трансплантация печени, зарегистрировано 843 случая (у взрослых и детей) раннего развития ТАТП (3,9%) [34]. Также данный анализ показал, что с развитием хирургической техники год за годом количество сосудистых осложнений несколько снизилось. Помимо прочего, в этом отчете сообщается о том, что в целом по миру, вне зависимости от клиник, количество тромбозов артерий трансплантата печени остается примерно одинаковым. Среднее время выявления (развития) тромбоза печеночной артерии составило от 1 до 18 дней с момента трансплантации. Поздние осложнения встречались в среднем через полгода после выполнения трансплантации печени [34].

В литературе нет однозначных данных, зависит ли частота развития ТАТП от того, выполнена трансплантация от посмертного донора или же от живого. Так, многие исследования показывают противоречивые результаты, при этом метаанализ данных нескольких крупнейших трансплантационных центров не обнаружил существенной разницы в развитии тромбозов (3,1% при выполнении родственных трансплантаций, 4,6% при трансплантациях печени от посмертного донора) [3, 17, 34, 47, 60, 175]. Кроме того, сообщалось, что при использовании хирургических микроскопов во время накладывания артериального анастомоза частота тромбозов печеночной артерии оставалась прежней [17, 34, 47, 102, 175].

Факторы риска

Существуют несколько факторов, повышающих риск развития тромбозов артерии трансплантата печени.

К факторам риска раннего развития ТАТП относят хирургические проблемы, а именно [7, 8, 17, 19, 32–34, 40, 48, 49]:

- сложности при артериальной реконструкции;
- малый диаметр печеночной артерии;
- большая извитость печеночной артерии;

- рассечение артерии для создания площадки для наложения артериального анастомоза;
- несколько артерий, питающих трансплантат;
- артериальные аномалии, требующие сложных артериальных реконструкций, в том числе использования сосудистых протезов;
- плохое качество сосудов донора/реципиента.

При этом доказано, что чем выше опыт оперирующей команды, тем ниже риск развития раннего ТАТП, так что, вероятнее всего, хирургические причины не являются основным фактором риска для развития раннего ТАТП [17, 34, 35, 37, 43]. Также в последнее время развиваются мини-инвазивные технологии в родственном донорстве печени. Так, в родственной трансплантации печени широко используется лапароскопическое взятие трансплантатов печени. Были проанализированы данные, и показано, что техника изъятия трансплантата не влияет на частоту развития ранних артериальных осложнений [50–53].

Также к факторам риска можно отнести процедуру трансартериальной хемоземболизации при гепатоцеллюлярном раке печени. Так, анализ, выполненный Panago в 2014 году, показал, что пациенты, перенесшие в анамнезе процедуру селективной трансартериальной хемоземболизации печеночной артерии, подвержены повреждениям интимы печеночной артерии, что, в свою очередь, может сказаться на развитии тромбоза артерии трансплантата печени в раннем послеоперационном периоде [54].

К факторам, влияющим на развитие позднего ТАТП, относят [33, 40, 49, 55]:

- цитомегаловирусную инфекцию;
- вирусный гепатит С;
- доноров женского пола;
- реципиентов мужского пола;
- табакокурение;
- ретрансплантацию.

Также многие авторы считают, что гиперкоагуляционное состояние, возможно, является основной причиной развития ТАТП [7, 9, 17, 35, 49, 55].

Клиническая картина

Клиническая картина тромбоза печеночной артерии варьируется от незначительного повышения ферментов цитолиза и билирубина в сыворотке периферической крови до фульминантной печеночной недостаточности. Повышение ферментов цитолиза (АСТ и АЛТ) встречается у 75% пациентов с ТАТП, развитие билиарных осложнений на фоне ТАТП происходит примерно в 15% случаев. Лихорадка и сепсис развиваются у 6% пациентов с ТАТП. Острая дисфункция трансплантата или печеночная недостаточность – в 4% случаев [7].

Выраженность клинических проявлений зависит от времени развития ТАТП, а также от того, насколько развиты сосудистые коллатерали печени [7, 32, 33].

Билиарные осложнения, например, стриктуры желчных протоков или желчеистечение, иногда приводящие к абсцессам печени, чаще, но не исключительно, связаны с поздним развитием ТАП, в то время как ранняя дисфункция трансплантата (печеночная недостаточность) чаще всего бывает связана с ранним развитием ТАП [17, 33, 46].

Также выраженность клинических проявлений зависит от наличия сосудистых коллатералей, которые могут развиваться уже в течение двух недель после трансплантации печени. Поэтому различают две основные формы ТАП [32]:

- 1) ранний ТАП, характеризующийся тяжелым клиническим течением;
- 2) поздний ТАП, характеризующийся более мягким клиническим течением.

Практически в каждом случае ранний ТАП клинически проявляется лихорадкой, лейкоцитозом и повышением уровня ферментов печени [20, 34, 173]. Зачастую развивается ишемия желчных протоков и гепатоцитов с последующей их некротизацией, что приводит к развитию множественных абсцессов печени, за которым следует неконтролируемый септический шок (на фоне иммуносупрессивной терапии) и смерть пациента [32–34, 37, 41, 43].

Если ТАП развивается на поздних сроках после трансплантации печени, как правило, клинические проявления связаны с билиарными осложнениями [8, 19, 33, 41]. В 50% случаев поздний ТАП манифестирует бессимптомно, лишь по данным биохимического анализа крови может определяться незначительное повышение маркеров цитолиза. Впоследствии пациенты страдают рецидивирующими холангитами, у некоторых развиваются стриктуры желчных протоков или желчеистечение. Также развиваются некрозы стенок внутрипеченочных желчных протоков с образованием абсцессов печени. Как правило, симптоматика позднего ТАП коварна и требует особого внимания врачей [17, 33, 34, 41, 43, 56].

Диагностика тромбоза артерии трансплантата печени

Ранняя диагностика ТАП крайне важна ввиду высокого риска потери трансплантата. К диагностическим процедурам относят биохимический анализ крови (рост ферментов цитолиза) и доплеровскую флуометрию. При необходимости проводят мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным болюсным контрастированием для оценки кровотока по артериальному руслу трансплантата, или проводится ангиография [17, 173].

Ультразвуковое исследование с доплеровской флуометрией – неинвазивный метод, и он является «золотым стандартом» диагностики. По данным доплеровской флуометрии выявляют снижение уровня ар-

териального кровотока, а также увеличение индекса артериального сопротивления (Resistance Index, Ri). Ультразвуковое исследование должно применяться в качестве скринингового метода для ранней диагностики ТАП. Показано выполнять УЗИ всем пациентам, перенесшим трансплантацию печени, не реже 1 раза в сутки [17, 32, 43]. При этом в некоторых трансплантационных центрах проводится рутинное ультразвуковое исследование каждые 6 часов после проведения трансплантации на протяжении 7 дней (острый период) для своевременного выявления окклюзии и начала немедленного лечения [57, 173]. Протокол, используемый в Российской Федерации и в странах Центральной Азии, представлен на рис. 1. Этот протокол также используется в программе детской трансплантации печени [173].

Если у пациента наблюдается повышение печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) и изменение индексов печеночной артерии, то имеет смысл провести МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием и/или селективную ангиографию чревного ствола (целиакографию) [43, 173].

Лечение тромбоза артерии трансплантата печени

Классически рассматривается несколько вариантов лечения ТАП:

- введение антикоагулянтов/антиагрегантов и динамическое наблюдение;
- реваскуляризация (хирургическая или эндоваскулярная);
- ретрансплантация.

В настоящее время наиболее эффективный подход к лечению остается спорным, и выбор любого из этих методов лечения зависит от времени постановки диагноза. Ранняя диагностика, консервативная терапия, оперативная реваскуляризация или ретрансплантация считаются единственным решением для спасения пациентов с ТАП [2, 8, 10, 17, 20, 173].

Некоторым пациентам для лечения/профилактики тромбозов назначают антикоагулянтную/антиагрегантную, тромболитическую терапию. Используют ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, ривароксабан, аписабан, урокиназу, стрептокиназу, альтеплазу, надропарин кальция, гепарин [17, 20, 58]. Достоверно лучший протокол пока не известен, и в настоящее время нет конкретных рекомендаций по применению тромболитической терапии у таких пациентов. Тем не менее при достоверно выявленных тромбозах тромболитическая терапия активно применяется во многих хирургических центрах, несмотря на высокий риск послеоперационных кровотечений [2, 17, 20, 57–59]. Действительно, кровотечения являются наиболее частым побочным эффектом тромболитической терапии и встречаются примерно у 20%

пациентов. Кровотечения проявляются в различных вариантах – от легкого геморагического отделяемого по страховочным дренажам до внутрибрюшного кровоизлияния, которое может быть фатальным в некоторых случаях. Как правило, кровотечения на фоне тромболитической терапии случаются в ранние послеоперационные сроки [16, 20].

Существует селективный эндоваскулярный тромболитизис (препараты вводятся непосредственно в печеночную артерию). Этот метод дает ряд преимуществ, таких как меньшая тромболитическая доза, высокая локальная концентрация препаратов и относительно небольшое влияние на системную коагуляцию (рис. 2) [11, 20, 162]. Протоколы профилактики развития тромбозов в различных трансплантологических центрах представлены в табл. 2.

По данным различных источников, хорошим эффектом обладает комбинированная терапия: эндоваскулярная баллонная коррекция кровотока (со стентированием или без стентирования артерии) совместно с введением антикоагулянтов/антиагрегантов.

В некоторых центрах на ранних сроках после трансплантации при подозрении на артериальный тромбоз по данным ультразвуковой диагностики используется перманентная гепаринизация под контролем АЧТВ. Авторы отмечают, что при неэффективности данного метода необходимо проводить экстренную реваскуляризацию. При этом если на фоне перманентной гепаринизации удавалось добиться успешного разрешения тромбоза, что подтверждалось данными УЗИ и/или МСКТ с внутривенным контрастированием, то реваскуляризация не выполнялась, пациентам впоследствии назначали профилактический курс антиагрегантных препаратов [57, 173].

Исторически было показано, что ретрансплантация у пациентов с окклюзивным тромбозом печеночной артерии показывает наилучшие результаты выживаемости пациентов [7, 16]. С другой стороны, в последнее время развиваются чрескожно-чреспеченочные пункционные методики коррекции кровотока, которые показывают достойные результаты.

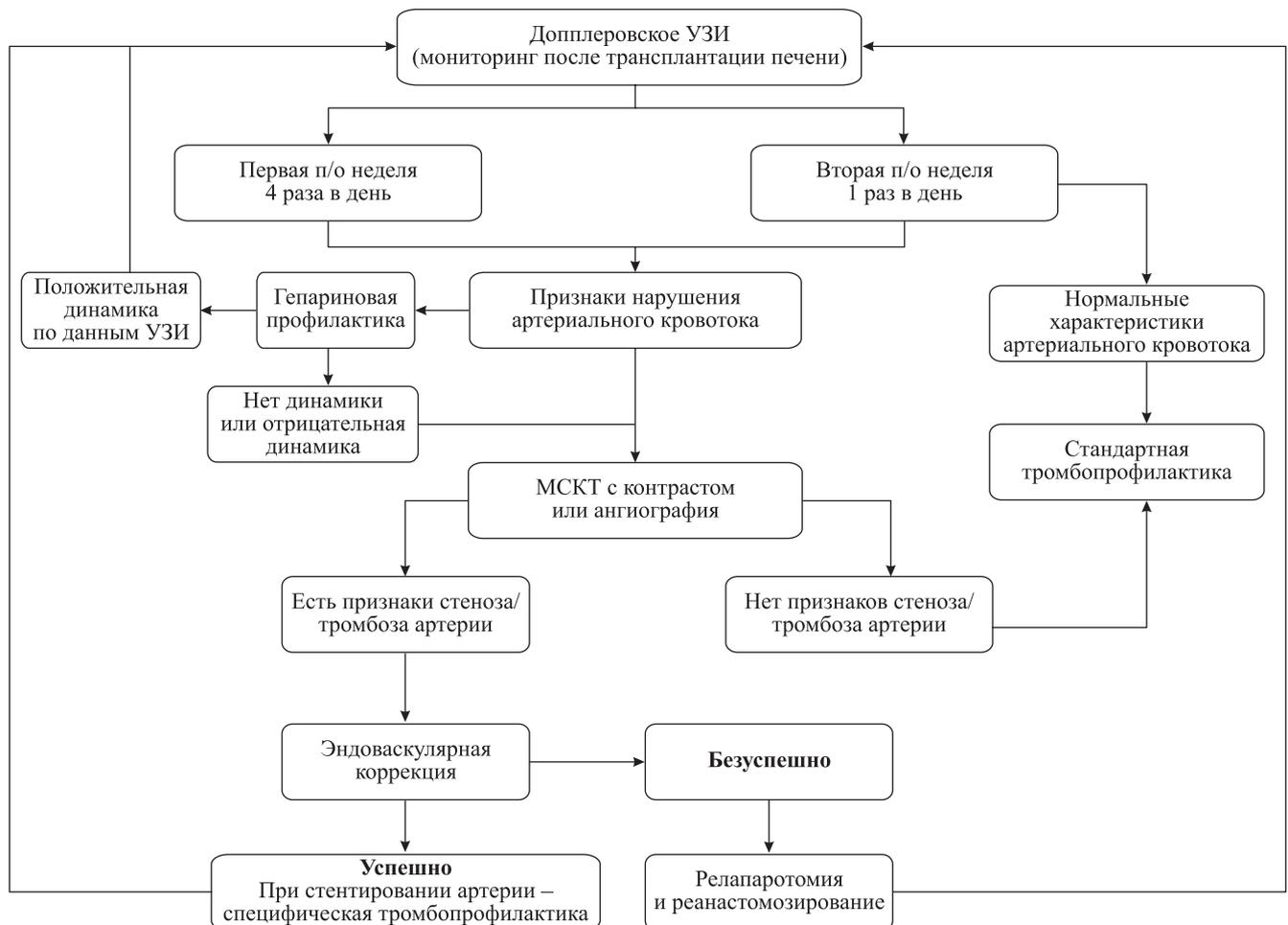


Рис. 1. Протокол ультразвукового мониторинга на предмет скрининга сосудистых осложнений после трансплантации печени и алгоритм действия в случае выявления осложнений [57]

Fig. 1. Ultrasound monitoring protocol for screening of vascular complications after liver transplantation and plan of action in case of complications detection [57]

В настоящее время активно выполняются баллонная ангиопластика и/или стентирование артерии трансплантата с последующим назначением антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Так, по данным исследований последних лет, удалось добиться хоро-

шей выживаемости трансплантатов на фоне использования вышеописанного метода [2, 59, 173].

Бывают также случаи, когда пациентам не проводится никакого вмешательства, а трансплантат выживал за счет развивающихся в нем сосудистых

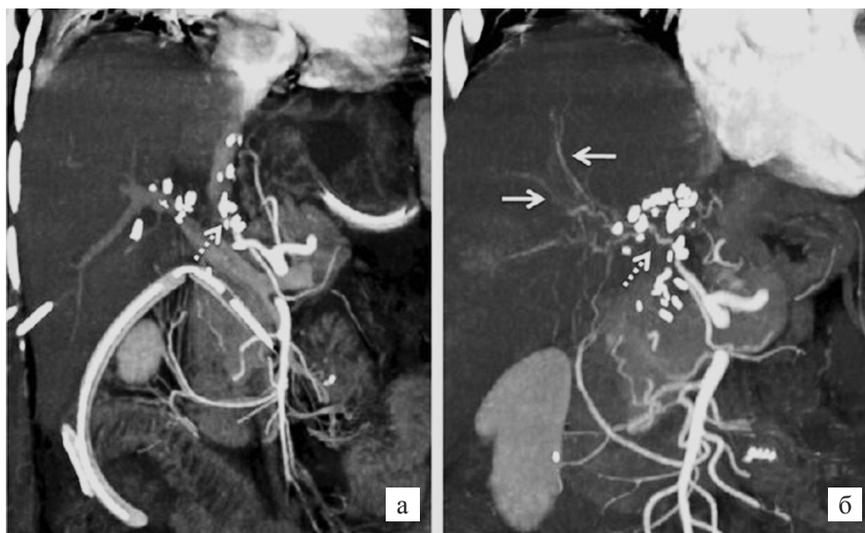


Рис. 2. Фронтальная проекция при выполнении целиакографии: а – пунктирной стрелкой указано место тромбоза печеночной артерии после трансплантации печени; б – белыми стрелками указано наличие артериального кровоснабжения трансплантата после выполнения тромболитической терапии [162]

Fig. 2. Frontal projection when performing celiacography: а – the dotted arrow indicates the site of hepatic artery thrombosis after liver transplantation; б – the white arrows indicate the presence of arterial blood supply to the graft after thrombolytic therapy [162]

Таблица 2

Сравнение протоколов тромбопрофилактики среди трансплантологических центров
Comparison of thromboprophylaxis protocols among transplant centers

Исследование	Протокол тромбопрофилактики	Количество наблюдений	Сосудистые осложнения	Кровотечения
Gautier, Monakhov et al. 2021 [173]	Простагландин E1 – интраоперационно в течение 7 дней Эноксапарин – на 1-е сутки после операции при отсутствии тромбоцитопении менее $70 \times 10^9/\text{л}$ в течение 14 дней Ацетилсалициловая кислота – с началом орального питания или на 4-е послеоперационные сутки в течение 3 месяцев. При подозрении на тромбоз/стеноз афферентных сосудов – введение гепарина, целевое значение АЧТВ 60–80 секунд	416 пациентов, дети, трансплантация различных фрагментов печени от живого родственного донора и сплит-трансплантация печени	Тромбоз артерии – 17 (4%) Тромбоз воротной вены – не описано	Не описано
Blasi et al. 2016 [168]	Эноксапарин не назначается рутинно, за исключением тех случаев, когда пациенту интраоперационно проводилась тромбэктомия или пациент до трансплантации печени находился на лечении антикоагулянтами. Никакой тромбопрофилактики, если количество тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$	328 пациентов, взрослые, трансплантация трупной печени	Тромбоз воротной вены – 8 (2,4%) Тромбоз/стеноз артерии – не описано	Не описано

Исследование	Протокол тромбопрофилактики	Количество наблюдений	Сосудистые осложнения	Кровотечения
Kaneko et al. 2005 [169]	Введение далтепарина, целевое значение АСТ (activated coagulation time) 130–160 с	128 пациентов, взрослые, трансплантация правой доли печени от живого донора	Тромбоз артерии – 2 (1,5%) Тромбоз воротной вены – 1 (0,78%) Тромбоз артерии + тромбоз воротной вены – 1 (0,78%)	11 (8,5%) хирургических ревизий и 8 (6,25%) пациентов с геморрагическими осложнениями пролечено консервативно
Gad et al. 2016 [170]	Инфузия гепарина до 180–200 ед/кг/сут, корректируемая в зависимости от АВТ (целевые уровни, 180–200 с) и/или АЧТВ (целевые уровни, 50–70 с)	186 пациентов, трансплантация различных фрагментов печени от живого донора	Тромбоз артерии – 4 (1,8%) Тромбоз воротной вены – 5 (2,3%) Тромбоз артерии + тромбоз воротной вены – 4 (1,8%)	4 (1,8%)
Semash et al. 2023 [57]	Простагландин E1 – интраоперационно в течение 5 дней Эноксапарин – на 1-е сутки после операции при отсутствии тромбоцитопении менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 14 дней Ацетилсалициловая кислота – с началом орального питания или на 4-е послеоперационные сутки в течение 3 месяцев При подозрении на тромбоз/стеноз афферентных сосудов – введение гепарина, целевое значение АЧТВ 60–80 секунд	30 пациентов, взрослые, трансплантация правой доли печени от живого донора	Тромбоз артерии – 0 Тромбоз воротной вены – не описано	Не описано
Sugawara et al. 2002 [171]	Эноксапарин, Простагландин E1 (0,01 г/кг/ч) сразу после проведения трансплантации, назначения ингибиторов протеаз	172 пациента, взрослые, трансплантация правой доли печени от живого донора	Тромбоз артерии – 7 (4%) Тромбоз воротной вены – 4 (2,3%)	Не описано
Mori et al. 2017 [172]	Инфузия гепарина в дозе 5 ед/кг/ч в течение первой недели после трансплантации печени	282 пациента, взрослые, трансплантация правой доли печени от живого донора, 48 пациентов с тромбозом воротной вены	Тромбоз/стеноз артерии – не описано. Тромбоз воротной вены – 8 (17%)	Не описано
Yip et al. 2016 [183]	Инъекция гепарина 5000 ед. подкожно каждые 8 часов	999 пациентов, взрослые, трансплантация трупной печени	Не описано	Не описано
Vivarelli et al. 2007 [184]	100 мг аспирин перорально	838 пациентов, взрослые, трансплантация трупной печени (236 получали тромбопрофилактику и 592 не получали тромбопрофилактики)	Тромбоз артерии – 1 (0,4%) в группе тромбопрофилактики и 13 (2,2%) в группе сравнения. Тромбоз воротной вены – не описано	0%
Uchikawa et al. 2009 [185]	Непрерывная инфузия далтепарина, проводимая в беспеченочной фазе для поддержания уровня АСТ (activated coagulation time) от 140 до 150 секунд (группа А) по сравнению с постоянной внутривенной инфузией далтепарина, вводимой сразу после операции и корректируемой в зависимости от клинических данных (группа В)	42 пациента, взрослые, трансплантация трупной печени, группа А – 10 пациентов, группа В – 32 пациента	Тромбоз артерии – 5 (15,6%) в группе А, 0 в группе В. Тромбоз воротной вены – 5 (15,6%) в группе А, 0 в группе В	1 (3,1%) в группе А и 0% в группе В

коллатералей. Процент таких случаев крайне мал [17, 20, 43, 44, 46]. При этом открытая хирургическая реваскуляризация или ретрансплантация также могут быть неэффективными. Несмотря на обнадеживающие результаты эндоваскулярных вмешательств, у данных методов лечения также существует обратная сторона медали, так как во время проведения эндоваскулярных процедур могут возникать осложнения. Более того, после неудачных попыток эндоваскулярной реваскуляризации кровотока необходимы либо открытые вмешательства, либо ретрансплантация. Таким образом, срочная реваскуляризация с помощью эндоваскулярных вмешательств в качестве первичного варианта может дать шанс избежать ретрансплантации, однако не во всех случаях она бывает успешной [8, 10, 17, 20].

Осложнения эндоваскулярной коррекции тромбоза артерии трансплантата печени:

- повторный тромбоз;
- экстравазация (небольшое повреждение артерии);
- разрыв артерии трансплантата печени с последующим кровотечением.

Любое из этих осложнений может потребовать открытой реваскуляризации или ретрансплантации печени [17, 20, 59, 173].

Открытая хирургическая реваскуляризация при тромбозах артерии трансплантата печени – еще один вид лечебного пособия для спасения трансплантата. Открытая хирургическая реваскуляризация может выполняться различными способами в зависимости от длины и целостности артерии. Применяют тромбэктомии катетером Фогарти, проводят перекладывание анастомоза артерии трансплантата печени [16].

Метаанализ методов лечения показал, что ретрансплантация печени при ранних тромбозах артерии трансплантата показывает наилучшие результаты выживаемости пациентов по сравнению с консервативной терапией и реваскуляризацией в различных вариантах. При этом некоторые пациенты с поздним ТАТП выживают без реваскуляризации или ретрансплантации за счет развития коллатерального кровообращения в трансплантате [7, 8].

Прогноз

При реваскуляризации выживаемость пациентов с ТАТП составляет 40%. При выполнении реваскуляризации с комбинированным использованием антиагрегантной/антикоагулянтной/тромболитической терапии выживаемость достигает 85%. По разным литературным данным, сообщается об общей смертности 23–33% пациентов с ранним тромбозом артерии трансплантата печени. Риск потери трансплантата при ТАТП, по данным некоторых исследований, может достигать 53,1%. Наиболее эффективный прогноз выживаемости трансплантата зависит

от времени выявления ТАТП и скорости выполнения его реваскуляризации [17, 33, 34].

Тромбоз артерии трансплантата печени развивается довольно редко, но представляет собой наиболее распространенное сосудистое осложнение после трансплантации печени. Окончательный диагноз устанавливается при помощи ангиографии, во время которой можно провести и лечебные манипуляции с помощью эндоваскулярных процедур, таких как баллонная ангиопластика и/или стентирование артерии.

В настоящее время представляется целесообразным сначала проводить эндоваскулярное лечение, главным образом из-за недостатка донорских органов и высокой смертности, связанной с ретрансплантацией. Однако доказано, что пациенты с ТАТП в раннем послеоперационном периоде с тяжелой дисфункцией трансплантата нуждаются в ретрансплантации печени.

2.2. Стеноз артерии трансплантата печени

Стеноз артерии трансплантата печени (САТП) – сужение просвета артерии трансплантата печени, приводящее к редукации артериального кровотока и частичной ишемизации трансплантата. Значительный САТП – это сужение просвета артерии трансплантата более чем на 50%. Стриктура артерии трансплантата печени наряду с тромбозом артерии трансплантата печени являются наиболее распространенными артериальными осложнениями с высокими показателями заболеваемости и смертности [4, 16, 36, 61, 63–66].

По различным литературным источникам, САТП развивается от 2 до 13% после трансплантации печени [4, 16, 36, 61–67]. Бывают случаи, когда стриктуры печеночной артерии трансплантата, в свою очередь, осложняются тромбозом [4].

САТП, так же, как и ТАТП, разделяют на ранние (развившиеся в течение первых 30 дней с момента трансплантации печени) и на поздние (развившиеся после 30 дней с момента трансплантации печени).

На основании метаанализа показано, что ранние САТП развиваются статистически реже, нежели поздние (40% против 60% соответственно). Среднее время постановки диагноза САТП составило 94–160 дней после трансплантации печени (1–1220 дней) [68].

Доказано, что анастомотическая часть артерии трансплантата печени является наиболее распространенным местом для развития САТП в течение трех месяцев после трансплантации печени [69].

К сужениям артерии трансплантата печени относят также перегиб артерии, так называемый кинкинг (kinking) [17]. В свою очередь, перегиб артерии мо-

жет приводить к развитию тромбоза артерии трансплантата печени [7, 17].

Факторы риска

Факторы риска развития САТП точно не известны, и как представляется, имеют многофакторное происхождение [68]. Авторы считают, что технические факторы, такие как повреждения сосудов (при наложении зажимов, расслоение интимы, неправильное наложение анастомотических швов), анатомические особенности артерий донора и реципиента (чрезмерная длина, перегиб артерии, разница диаметров донорской и реципиентской артерий), нарушение сосудистого кровоснабжения артерии, коагуляционная травма сосудов и т. д., могут повышать риски развития окклюзионных артериальных осложнений, в том числе и стенозов артерии трансплантата печени [66].

Клиническая картина

Клиническая картина САТП варьирует от бессимптомного течения до дисфункции трансплантата, связанного с его ишемией и некрозом. Более того, САТП может приводить к дисфункции трансплантата как на ранних, так и поздних послеоперационных сроках. Многие пациенты с бессимптомным течением могут демонстрировать незначительные отклонения от нормальных показателей биохимии крови (цитоллиз, холестаза) [16, 61, 66–68, 70, 71]. В основном у пациентов с бессимптомным течением САТП диагноз устанавливается случайно, во время скрининга УЗДГ (ультразвуковая доплерография). Именно поэтому так важен регулярный скрининг УЗДГ на ранних и

отдаленных сроках после трансплантации печени [57, 173].

При стенозах артерии трансплантата печени риск развития билиарных осложнений реже, чем у пациентов с тромбозом артерии трансплантата. В идеале САТП должна быть диагностирована до возникновения желчных осложнений, поскольку, по данным литературы, после развития САТП билиарные осложнения развиваются в 67% случаев [70, 71].

Диагностика стеноза артерии трансплантата печени

Ультразвуковая диагностика – это хорошо зарекомендовавший себя неинвазивный и недорогой метод оценки проходимости артерии трансплантата печени, его эффективность в ранней диагностике САТП была отмечена во многих исследованиях [57, 61, 66, 173]. Оценивается скорость кровотока по артерии в совокупности с индексом сопротивления (R_i) – при стенозах артерии он снижается $<0,5$, отмечается задержка систолы и «округление» систолического пика. Иногда, наоборот, при повышении периферического сопротивления индекс сопротивления увеличивается, диагностическим критерием является $R_i >0,85$ [173]. Некоторые авторы описывают турбулентный кровоток по печеночной артерии – увеличение скорости >100 см/с (рис. 3) [163]. Многие трансплантологические бригады также используют контрастное МСКТ и прямую ангиографию для подтверждения диагноза, что является золотым стандартом диагностики стеноза артерии трансплантата печени [8, 72, 73].

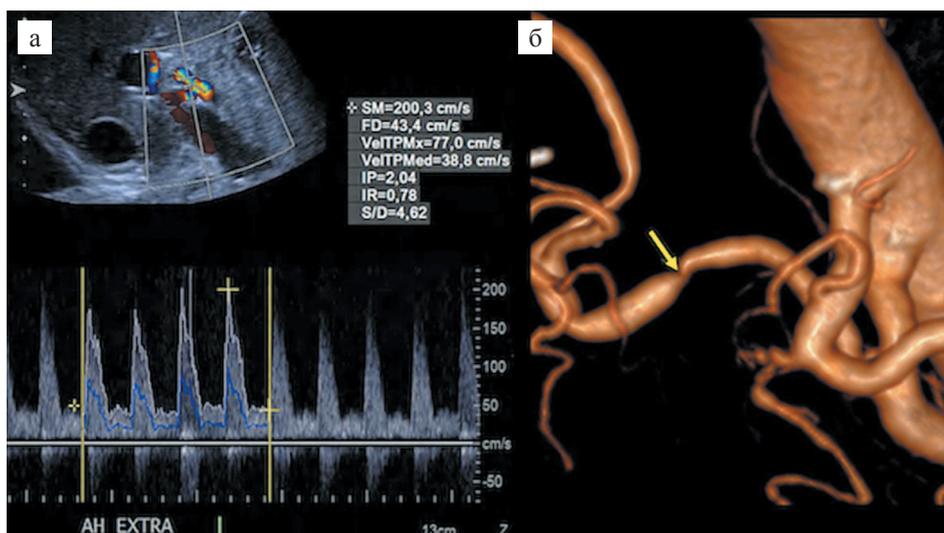


Рис. 3. Визуализация стеноза артерии трансплантата печени: а – триплексное ультразвуковое исследование трансплантата печени, турбулентный артериальный кровоток при флуометрии; б – трехмерная реконструкция при МСКТ-ангиографии, стрелкой указано место стеноза печеночной артерии [163]

Fig. 3. Visualization of liver graft artery stenosis: a – triplex ultrasound of the liver graft, turbulent arterial blood flow in fluorometry; б – volume rendered image from a ct angiography, the arrow indicates the site of hepatic artery stenosis [163]

Лечение стенозов артерии трансплантата печени

Как и в случае с тромбозами артерии трансплантата печени, лечение артериальных стриктур включает в себя:

- реваскуляризацию (хирургическую или эндоваскулярную);
- ретрансплантацию.

У пациентов с бессимптомным течением САТП выполняется эндоваскулярная ангиопластика (баллонная вазодилатация и/или стентирование артерии трансплантата) [59, 62, 67, 71, 74, 173, 177]. Положительный эффект был достигнут у 87% пациентов [61]. У 7% пациентов, которым была выполнена эндоваскулярная ангиопластика, развились осложнения, в том числе разрыв артерии, что потребовало открытой ревизии. Некоторые авторы отмечают развитие тромбозов артерии трансплантата печени после эндоваскулярной коррекции артериальных стенозов. Как правило, это связано с неадекватным послеоперационным ведением пациентов (неправильно подобрана антиагрегантная/антикоагулянтная терапия после стентирования артерии) [61, 66]. По данным метаанализа, открытая реваскуляризация с иссечением анастомотического сужения, с применением в некоторых случаях сосудистых графтов показала стопроцентное восстановление кровотока по печеночной артерии [61].

Несмотря на это, опубликованный в 2015 году метаанализ серии случаев показал, что интервенционные методы коррекции артериального кровотока являются высокоэффективными при ранних стенозах артерии трансплантата печени, они не отличаются по количеству осложнений от открытых артериальных реконструкций и помогают снизить количество ретрансплантаций печени [75].

При своевременной ранней диагностике САТП при помощи скрининга УЗДГ и регулярного лабораторного контроля биохимических показателей крови (печеночная панель) и своевременного выполнения реваскуляризации любым из методов достоверно снижается риск потери трансплантата и ретрансплантации.

Когда эндоваскулярное вмешательство не помогает восстановить кровоток по печеночной артерии, прежде чем рассматривать ретрансплантацию, которая имеет более низкую послеоперационную выживаемость, следует предпринять хирургическую реваскуляризацию, учитывая то, что САТП ассоциируется с последующими билиарными осложнениями.

Тщательно выполненный артериальный анастомоз при проведении трансплантации, по-видимому, предотвращает развитие артериальных стенозов.

2.3. Синдром обкрадывания селезеночной артерией

Синдром обкрадывания селезеночной артерией (стилл-синдром, или синдром селезеночной артерии) представляет собой еще одну причину развития гипоксии или ишемии трансплантата. Синдром обкрадывания может быть описан как снижение поступления тока крови в печеночную артерию при отсутствии тромбоза или стеноза печеночной артерии трансплантата, и это состояние связано с увеличением артериального притока через увеличенную селезеночную артерию, поскольку печень и селезенка в большинстве случаев кровоснабжаются из одного бассейна. По данным мировой литературы, данный синдром долгое время оставался без внимания хирургов, поскольку собственно хирургической проблемы в артериальном анастомозе не выявлялось. Но было доказано, что синдром обкрадывания достоверно может приводить к гипоксии/ишемии трансплантата на фоне печеночной гипоперфузии и является грозным осложнением, которое, в свою очередь, может привести к необратимым последствиям, вплоть до потери трансплантата и гибели пациента [57, 76–80].

Факторы риска

Сложная комбинация факторов, включая гипоперфузию печеночной артерии и портальную гиперперфузию, может привести к развитию синдрома обкрадывания. Первым и основным фактором риска является портальная гипертензия, на фоне которой увеличивается объем селезенки и питающих ее сосудов. Так, некоторые авторы приводят следующую закономерность: разница диаметров селезеночной и печеночной артерии в 1,5 раза и более в пользу селезеночной артерии является фактором риска развития синдрома обкрадывания. Некоторые авторы считают фактором риска диаметр селезеночной артерии более 5 мм вне зависимости от разницы диаметра сосудов печени и селезенки [57, 81, 177]. Также есть работы, которые определяют повышенный риск развития стилл-синдрома при коэффициенте Graft to Recipient Weight Ratio (GRWR) менее 0,9% [57, 82, 83].

Клиническая картина

Аналогично стенозам артерии трансплантата печени клиническая картина синдрома обкрадывания селезеночной артерией может быть разнообразной. Зачастую это состояние развивается бессимптомно, но при несвоевременной диагностике могут развиться печеночная недостаточность, ишемия и некроз трансплантата. Пациенты с бессимптомным течением демонстрируют незначительные отклонения от нормальных показателей биохимии крови (цитоллиз, повышение билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтранспептидазы) [76–80, 84].

Диагностика синдрома обкрадывания

Чаще всего диагноз устанавливается на ранних сроках после трансплантации и выявляется при рутинном использовании ультразвуковой диагностики. К ультразвуковым признакам развития синдрома обкрадывания относятся сложности визуализации печеночной артерии на уровне анастомоза и в паренхиме трансплантата и снижение общей скорости кровотока до <15 см/с, при этом индексы кровотока

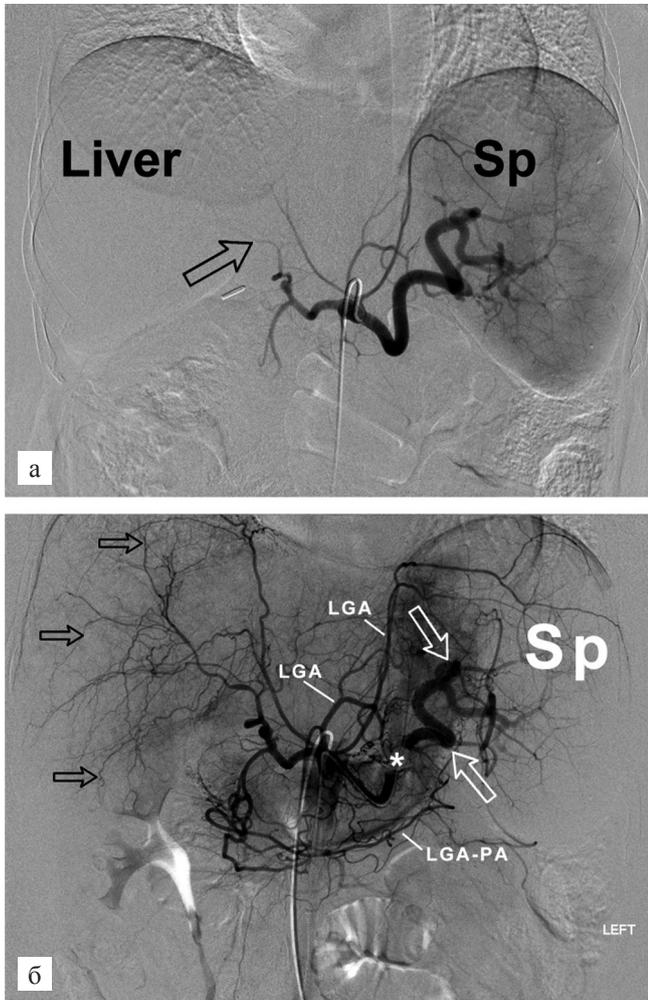


Рис. 4. Целиакография при синдроме обкрадывания селезеночной артерией: а – нет данных за стеноз/тромбоз печеночной артерии, при этом кровотоки к печени редуцированы – указано черной стрелкой, селезеночная артерия увеличена в диаметре; б – белой звездочкой отмечено место установки спирали в селезеночную артерию, черными стрелками отмечено активное заполнение трансплантата по артериальному руслу после выполнения эмболизации селезеночной артерии [177]

Fig. 4. Celiacography in splenic artery steal syndrome: a – no evidence of hepatic artery stenosis/thrombosis, with reduced blood flow to the liver (indicated by the black arrow), the splenic artery is enlarged in diameter; б – white asterisk marks the place of spiral placement in the splenic artery, black arrows indicate active filling of the graft along the arterial channel after splenic artery embolization [177]

могут быть нормальными. При подозрении на синдром обкрадывания необходимо выполнить МСКТ с внутривенным контрастированием или селективную ангиографию чревного ствола (целиакографию) [25]. Во время проведения ангиографии будет отмечаться усиленный сброс контрастного вещества в увеличенную селезеночную артерию, при этом приток в артерию трансплантата печени будет редуцирован [57, 84, 173, 181].

Профилактика синдрома обкрадывания

В настоящий момент существует несколько методик профилактики синдрома обкрадывания селезеночной артерией. Так, по многочисленным сообщениям, используются эндоваскулярные методы профилактики, например селективная эмболизация селезеночной артерии до проведения трансплантации печени [182]. На этапе обследования реципиента при подготовке к трансплантации при выявлении признаков гиперспленизма и увеличенной селезеночной артерии выполняется вышеописанная процедура. По данным мировой литературы, это позволяет снизить риск возникновения стилл-синдрома [79]. Однако процедура не всегда бывает эффективна. Так, описаны случаи, когда после выполнения эмболизации селезеночной артерии в селезенке развивался мощный коллатеральный кровоток и у пациентов возникал синдром обкрадывания после проведенной трансплантации [57].

Еще одним описанным методом профилактики развития синдрома обкрадывания является интраоперационное лигирование селезеночной артерией. Во время проведения трансплантации проводится скелетизация чревного ствола и его ветвей и производится перевязывание селезеночной артерии. По данным работ, которые описывали данную методику, не было ни одного случая развития синдрома обкрадывания после лигирования селезеночной артерии. При этом ишемических нарушений в селезенке практически не описано, и они протекали бессимптомно [57, 81, 178–180].

Лечение синдрома обкрадывания

Основным методом лечения синдрома обкрадывания в настоящий момент является эндоваскулярная селективная эмболизация селезеночной артерии (рис. 4) [25, 57, 76–80, 83–85, 173, 181]. Эмболизация проводится либо эмболами, либо спиралями. При этом описаны случаи, когда на ранних сроках после трансплантации печени во время проведения ангиографии технически не удавалось выполнить канюляцию селезеночной артерии для проведения эмболизации, в таких случаях выполнялись релапаротомия и открытая перевязка селезеночной артерии для восстановления адекватной артериальной перфузии трансплантата печени [57]. Также описа-

ны случаи, когда во время выполнения эмболизации проводник мигрировал в печеночную артерию и произвел диссекцию артериального анастомоза, ввиду чего приходилось выполнять открытое оперативное вмешательство для остановки кровотечения и открытого лигирования селезеночной артерии [57].

При своевременной ранней диагностике синдрома обкрадывания селезеночной артерией при помощи ультразвуковых методов и своевременного выполнения селективной эмболизации селезеночной артерии достоверно снижается риск потери трансплантата и ретрансплантации.

Рекомендуется использовать профилактические методы (эмболизация селезеночной артерии до проведения трансплантации, лигирование селезеночной артерии во время проведения трансплантации) для предотвращения рисков возникновения синдрома обкрадывания селезеночной артерией.

2.4. Псевдоаневризма артерии трансплантата печени

Псевдоаневризма артерии трансплантата печени – это образование, возникающее в результате нарушения целостности стенки артерии и продолжающегося кровотечения. Излившаяся кровь скапливается в тканях вокруг артерии, образуя опухолевидное образование. Как правило, при трансплантации печени псевдоаневризмы носят ятрогенный характер. Частота их встречаемости, по различным данным, варьирует от 0,27 до 3% [36, 86–96, 176].

Согласно ретроспективному метаанализу, проведенному Volpin et al., на 787 трансплантаций печени, проведенных в период с января 1990-го по 31 декабря 2005 года, сообщалось о заболеваемости в 2,5%, равномерно распределенной за 16-летний период. Авторы показали, что это осложнение не оказало существенного влияния на какие-либо конкретные лабораторные данные у пациентов после трансплантации печени [96]. У 16 пациентов анатомическая локализация псевдоаневризм была внепеченочной и развивалась в ранний период после трансплантации печени. Фактически большинство псевдоаневризм развилось в раннем послеоперационном периоде в среднем в течение одного месяца после трансплантации: 69% были диагностированы в течение 20 дней и 81% – в течение 35 дней после трансплантации печени. Среднее время развития псевдоаневризм составило 13 дней [36, 93, 96, 176].

Факторы риска

Было предложено несколько предрасполагающих факторов развития псевдоаневризм артерии трансплантата печени, включая перитонеальные инфекции, технические трудности при наложении артериального анастомоза, а также желчеистечения [36, 97–101, 176]. У пациентов с внепеченочной локализа-

цией псевдоаневризм частота выявления бактерий и грибков при посеве содержимого брюшной полости была очень высока: по различным литературным источникам, от 81 до 100% был выявлен бактериальный или фунгальный рост [96].

Также сообщается, что у некоторых пациентов с желчеистечениями, у которых был наложен билиодигестивный анастомоз при трансплантации печени, развивалась псевдоаневризма артерии трансплантата печени [36, 96–101, 176].

Клиническая картина

Клиническая картина псевдоаневризм варьируется от бессимптомного течения и случайной диагностики при УЗИ, МСКТ или ангиографии до болей в животе в комплексе с лихорадкой, желудочно-кишечных кровотечений (25% случаев), массивных внутрибрюшных кровотечений в раннем послеоперационном периоде (31% случаев) и острого геморрагического шока (81% случаев) [96].

Диагностика псевдоаневризмы артерии трансплантата печени

Диагноз «псевдоаневризма» устанавливается на основании проведения инструментальных методов диагностики (рис. 5) [96]:

- УЗИ;
- МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием;
- МРТ;
- ангиография.

Лечение псевдоаневризмы артерии трансплантата печени

Основными методами лечения псевдоаневризм являются открытая хирургическая операция либо эндоваскулярная коррекция [90, 93, 96, 100, 161, 176]. Так, по литературным данным, в качестве хирургического пособия некоторым пациентам было выполнено лигирование печеночной артерии. Послеоперационная смертность у таких пациентов достигала 85%, а у тех пациентов, которые выжили, развивались желчные осложнения, абсцессы печени, которые в конечном итоге приводили к необходимости ретрансплантации [176]. Другой группе пациентов выполнялось иссечение артериального дефекта с последующей артериальной реконструкцией, в том числе с использованием шунтирующих графтов. Послеоперационная смертность в данной группе составила 28%, у 66% пациентов не развилось никаких осложнений после операции. У оставшихся 6% развились билиарные осложнения. Двоим пациентам было выполнено эндоваскулярное вмешательство: одному – эмболизация псевдоаневризмы, второму – установка покрытого стента. Оба пациента живы

более 10 лет, и у них не было никаких осложнений после эндоваскулярного вмешательства [96].

Прогноз

В литературе псевдоаневризма артерии трансплантата печени ассоциируется с высокой смертностью – от 69 до 100% [36, 96–101, 176].

Следует отметить, что раннее распознавание псевдоаневризмы артерии трансплантата печени у пациентов в группе высокого риска (пациент с перитонеальной инфекцией, бактериемией, желчеистечением, с билиодигестивным анастомозом) имеет решающее значение для проведения диагностической оценки и последующего лечения эндоваскулярными методами коррекции.

Открытое хирургическое вмешательство должно сопровождаться немедленной реваскуляризацией даже в зараженной области, если эндоваскулярное лечение не удалось. Выявление псевдоаневризмы до ее разрыва должно обеспечить успешный результат в 100% случаев.

Стоит иметь в виду, что псевдоаневризма обычно протекает бессимптомно до момента ее разрыва, наиболее часто это происходит в первые пять недель после трансплантации печени.

УЗДГ не является высокоэффективным методом диагностики псевдоаневризмы артерии трансплантата печени. Необходимо выполнять МСКТ с болюсным контрастированием, МРТ либо ангиографию.

2.5. Разрыв артерии трансплантата печени

Разрыв артерии трансплантата печени определяется как развитие кровотечения из ствола печеночной артерии. Это довольно тяжелое осложнение, приводящее как к нарушению кровоснабжения трансплантата, так и к риску потери пациента от кровотечения [176].

Разрыв артерии трансплантата – редкое осложнение (0,64%), как правило, в большинстве случаев оно развивается на фоне псевдоаневризмы артерии трансплантата, сопровождающейся инфекцией, либо возникает ятрогенно после эндоваскулярных вмешательств на артерии трансплантата печени [88, 93, 96]. Разрыв артерии трансплантата печени приводит к высокой смертности пациентов, поэтому он требует экстренного хирургического лечения [103].

Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина всегда сопровождалась внезапным кровотечением: гемоперитонеум (58,8%), желудочно-кишечные кровотечения (29,4%), гематома (5,9%) и гемобилия у одного пациента (5,7%). Наличие грибковой инфекции в артериальной стенке было подтверждено у 35% пациентов. Желчеистечение наблюдалось у 41% пациентов [176].

Лечение разрыва артерии трансплантата

Ввиду того что разрыв артерии трансплантата печени сопровождается острым кровотечением, доступно множество хирургических вариантов лечения. При разрывах артерии трансплантата выпол-



Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением. Стрелкой указано место развития псевдоаневризмы печеночной артерии после трансплантации печени: а – коронарная проекция; б – трехмерная реконструкция [161]

Fig. 5. Contrast-enhanced multislice computed tomography. The arrow indicates the site where hepatic artery pseudoaneurysm developed after liver transplantation: а – coronal projection; б – volume rendering [161]

няют эндоваскулярную коррекцию с эмболизацией, стентирование артерии, открытую артериальную реконструкцию, аорто-печеночное шунтирование, лигирование артерии трансплантата, ретрансплантацию [176].

На сегодняшний день смертность при разрывах артерии трансплантата печени остается высокой, поэтому нет определенного консенсуса по выбору конкретной тактики хирургического лечения.

Ранняя послеоперационная смертность у таких пациентов составляет 35%, основными причинами являются повторные кровотечения либо сепсис [176].

Ретроспективный анализ показал, что реваскуляризация при разрывах артерии трансплантата не всегда показана, поскольку одной из основных причин разрыва является инфекция и такие пациенты впоследствии умирают от сепсиса. В исследовании Boleslawski et al. (2013 г.) показана эффективность лигирования артерии трансплантата: 83% пациентов, перенесших реваскуляризацию, умерло в течение 90 дней после реваскуляризации, при этом все пациенты, перенесшие лигирование, пережили период 90 дней после лигирования артерии трансплантата печени. Однолетняя и трехлетняя выживаемость пациентов после лигирования артерии трансплантата составила 100 и 80% соответственно, в то время как у пациентов, перенесших реваскуляризацию, выживаемость составила 14 и 14% соответственно [176].

3. ВЕНОЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

По сравнению с артериальными осложнениями венозные осложнения встречаются реже, с установленной общей частотой около 3%. Они могут быть потенциально опасными и приводить к дисфункции трансплантата печени, и следовательно, представляют собой важный источник заболеваемости и смертности после трансплантации печени, особенно если они возникают в раннем послеоперационном периоде [6, 7, 10, 104–106, 175]. Многочисленные научные исследования показали, что частота венозных осложнений при детских трансплантациях выше, чем у взрослых пациентов [2, 72, 105, 107, 108, 175]. Венозные осложнения включают в себя осложнения воротной вены и осложнения нижней полой вены и печеночных вен [7, 10, 109, 175].

3.1. Осложнения воротной вены

Частота развития осложнений воротной вены после трансплантации печени низкая (1–3% пациентов). Данные осложнения более распространены после сплит-трансплантации, а также при трансплантации фрагментов печени от живых доноров и у реципиентов детского возраста [6, 7, 10, 109–112, 175].

3.1.1. Тромбоз воротной вены

Частота тромбозов воротной вены (ТВВ) после трансплантации печени составляет от 0,3 до 2,6% [3, 111]. Однако частота тромбозов воротной вены у пациентов, получивших трансплантат от живого донора, составляет приблизительно 4%. Это связано с технически более сложной венозной реконструкцией воротной вены во время трансплантации, а также с тем, что у живого родственного донора не всегда удается забрать фрагмент печени с длинным участком воротной вены, особенно при трансплантации правой доли печени [113]. ТВВ чаще возникает в ранние послеоперационные сроки, а именно 73% всех ТВВ после трансплантации печени встречаются в первые три месяца после операции [113].

Факторы риска

Наиболее распространенными причинами ТВВ являются технические ошибки, связанные с избыточной длиной воротной вены и ее перегибами и/или стенозом портального анастомоза [111].

Другие факторы риска [36, 111–117]:

- предшествующие хирургические вмешательства на воротной вене;
- тромбоз воротной вены до трансплантации печени, требующий тромбэктомии во время операции;
- малый диаметр воротной вены (<5 мм);
- спленэктомия в анамнезе;
- гипоплазия воротной вены;
- портосистемные шунты;
- использование сосудистых графтов для реконструкции воротной вены.

Дополнительные факторы риска у пациентов, получивших трансплантат от живого донора:

- малый размер воротной вены (длина и/или диаметр);
- пространственное положение трансплантата печени в брюшной полости.

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от времени возникновения тромбоза [36]. Когда тромбоз случается в ранние послеоперационные сроки, преобладает клиника острой дисфункции трансплантата. Если ТВВ происходит на поздних сроках, клинические симптомы зависят от степени развития коллатерального венозного кровообращения [36, 111, 112].

Важнейшими клиническими проявлениями позднего ТВВ являются проявления портальной гипертензии, включая асцит, спленомегалию, цитопению и желудочно-кишечные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [36, 111].

Диагностика тромбозов воротной вены после трансплантации печени

Ультразвуковой мониторинг должен регулярно выполняться после трансплантации печени для оценки проходимости воротной вены. УЗИ является самым простым способом оценить проходимость воротной вены трансплантата, скорость ее кровотока, а также наличие тромбов в портальной системе. Интраоперационно применяются доплеровская флоуметрия, а также методы измерения объемного кровотока для исключения тромбозов воротной вены и для определения показаний к модуляции портального кровотока [165]. Портальное давление измеряется путем прямой канюляции воротной вены или ее притоков, таких как нижняя брыжеечная вена или другие брыжеечные вены. Следует отметить, что высокое центральное венозное давление может влиять на портальное давление, и его значения в этом случае могут быть ошибочными [165–167]. Большинство протоколов послеоперационного УЗИ-мониторинга по миру различны, при этом считается, что мониторинг УЗДГ сосудов трансплантата должен проводиться ежедневно в течение первых 5–7 дней после трансплантации печени [2, 59, 118–120]. При подозрении на тромбоз воротной вены целесообразно выполнять мультиспиральную компьютерную томографию с контрастным усилением (рис. 6) [121, 164]. Некоторые авторы предложили использовать контрастное магнитно-резонансное исследование печени (МРТ) с введением гадолиния – контрастного МР-вещества. Также существуют протоколы использования высококонтрастного ультразвукового исследования [119, 121].

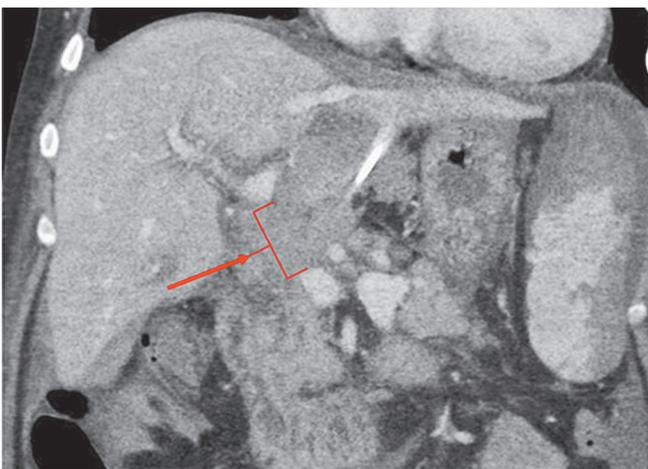


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением. Стрелкой указано место тромбоза воротной вены у пациента после трансплантации печени [164]

Fig. 6. Contrast-enhanced multispiral computed tomography. The arrow indicates the site of portal vein thrombosis in the patient after liver transplantation [164]

Лечение тромбозов воротной вены после трансплантации печени

Протоколы лечения включают в себя различные методики лечения: от введения антикоагулянтов до открытых операций портальной реконструкции. В настоящий момент активно применяется чрескожно-чреспеченочная коррекция кровотока воротной вены. К интервенционным методикам относят: баллонную ангиопластику, стентирование воротной вены, введение антикоагулянтов в систему воротной вены с помощью внутривеночного портосистемного шунта (TIPS) [122–125, 129, 130].

Помимо всего прочего, подход к лечению ТВВ отличается от того, на каком сроке после трансплантации печени он развился. Так, при раннем развитии ТВВ (в первые 72 часа после трансплантации печени), сопровождающемся острой дисфункцией трансплантата, обязательно выполняется открытая ревизия портального анастомоза, тромбэктомия, реконструкция портального анастомоза. При ТВВ, развивающихся с 3-х по 30-е послеоперационные сутки, лечение начинают с применения системных антикоагулянтов. Также проводится эндоваскулярная коррекция портального кровотока [122, 124, 126–128].

При поздних ТВВ, в отдаленном периоде после трансплантации печени основными проявлениями тромбоза воротной вены будет являться развитие синдрома портальной гипертензии (спленомегалия, асцит, расширение вен пищевода, формирование шунтов коллатералей с развитием желудочно-кишечных кровотечений) [36, 111]. Как правило, на поздних сроках после трансплантации применяют в первую очередь эндоваскулярные методики, затем различные варианты портосистемного шунтирования, в том числе TIPS, или открытую хирургическую реконструкцию. Дополнительно к лечению может потребоваться эндоскопический гемостаз при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода [122–125, 128–131].

Стоит отметить, что при проведении TIPS или при стентировании воротной вены пациентам назначаются различные тромболитические протоколы (антиагрегантная/антикоагулянтная терапия) [124].

Прогноз

Тромбоз воротной вены чреват потерей трансплантата и смертью пациента. Однако при своевременной диагностике и лечении ТВВ практические данные показывают хороший результат с выживаемостью >89% [139].

ТВВ является редким, но серьезным осложнением, особенно когда он развивается в раннем послеоперационном периоде. Задача врача как можно раньше выявить ТВВ при помощи протоколов ультразвукового скрининга. Открытая тромбэктомия требуется при

ТБВ, выявленных на ранних посттрансплантационных сроках, но перкутантные вмешательства постепенно становятся наилучшим лечебным вариантом с хорошими результатами и безопасностью.

3.1.2. Стеноз воротной вены

Истинная частота стенозов воротной вены (СВВ) после трансплантации печени достоверно не известна. По немногочисленным данным, представленным в литературе по поводу данного осложнения, его частота составляет <3% [109].

Факторы риска

Аналогично тромбозам воротной вены основными факторами риска являются хирургические технические ошибки во время трансплантации печени. Стенозы чаще всего развиваются в технически трудных для выполнения портальных анастомозах. Чаще всего трудности складываются при разнице диаметров воротной вены донора и реципиента. Такое часто бывает при трансплантации фрагментов печени детям [109, 133, 134].

Клиническая картина

Для стенозов воротной вены характерна клиника синдрома портальной гипертензии и/или дисфункции трансплантата [105, 106, 133, 135]. На практике большинство пациентов с СВВ жалоб не отмечают, и диагноз стеноза является случайной находкой, обнаруженной при рутинном скрининговом УЗИ [109, 133].

Если у пациентов развивается клиническая картина, то она, как правило, соответствует клинике портальной гипертензии. У таких пациентов могут развиваться желудочно-кишечные кровотечения, асцит и спленомегалия. Лабораторные изменения в биохимической панели не являются постоянными, и следовательно, специфически не значимы для диагностики СВВ [105, 106, 133, 135].

Диагностика стенозов воротной вены после трансплантации печени

К основным методам диагностики и скрининга также относится УЗИ (УЗДГ). К критериям постановки диагноза по ультразвуковой картине относятся:

- наличие зоны сужения в воротной вене;
- нормальная или сниженная скорость кровотока по воротной вене до места сужения;
- постстенотическое расширение воротной вены;
- увеличение скорости кровотока (турбулентный кровоток) после места сужения воротной вены.

При этом, по некоторым научным работам, УЗИ расценивается как чувствительный метод исследования по отношению к СВВ, но не специфичный. Ввиду этого были рассчитаны ультразвуковые кри-

терии стеноза воротной вены после трансплантации печени:

- 1) соотношение диаметров воротной вены до сужения и после сужения $\geq 50\%$;
- 2) скорость кровотока после места сужения больше скорости кровотока до места сужения $> 3 : 1$.

Если оба критерия присутствуют, показано выполнение МСКТ с контрастом для дополнительной диагностики и подтверждения диагноза «стеноз воротной вены» [118, 134, 136].

Лечение стенозов воротной вены

Хирургическое лечение, в том числе ревизия анастомоза или ретрансплантация, обычно выполняется при развитии стенозов воротной вены на ранних сроках после трансплантации печени [137]. В случае бессимптомного течения пациентам с нормальной функцией трансплантата показано динамическое наблюдение (систематический скрининг УЗДГ) без какого-либо вмешательства [114].

В случае развития клинических проявлений методом выбора являются чрескожно-чреспеченочные методы коррекции кровотока (рис. 7) [105, 106, 115–117, 133–135, 138–141]. Выполняются как баллонная ангиопластика, так и стентирование воротной вены с последующим приемом антиагрегантов. Минусом стентирования может являться тромбоз стента, что в последующем может привести к необходимости проведения ретрансплантации. Однако доказано, что на фоне приема антикоагулянтов/антиагрегантов риск тромбоза стента может быть значительно снижен [133, 134, 138–141].

Также чрескожные вмешательства могут давать риск осложнений, таких как кровотечение вследствие ранения сосудов печени, гемобилия вследствие ранения протоков [137, 139].

Стеноз воротной вены представляет собой достаточно редкое венозное осложнение после трансплантации печени. Чаще всего он развивается после трансплантации фрагментов печени детям либо после трансплантации фрагментов печени от живых доноров. УЗИ является важным диагностическим инструментом, помогающим клиницисту, поскольку большинство бессимптомных случаев могут прогрессировать до тех пор, пока СВВ не будет клинически проявляться признаками портальной гипертензии, которая, в свою очередь, отрицательно скажется на прогнозе выживаемости трансплантата и в конечном счете выживания пациента.

Доказано, что перкутанное вмешательство с размещением стента является предпочтительным методом для лечения с высоким уровнем успеха и низкой частотой рецидивов и/или осложнений.

3.2. Осложнения нижней полой вены и печеночных вен

В настоящее время нарушение оттока крови от трансплантата печени путем перегиба, стеноза или тромбоза нижней полой вены (НПВ) или печеночных вен, особенно при трансплантациях от живых доноров, является редким осложнением после трансплантации печени с зарегистрированной частотой менее 3% [142, 143].

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления многообразны: отеки нижних конечностей, гепатомегалия, асцит, гидроторакс, синдром Бадда–Киари, полисерозит, нарушение функции печени, полиорганная недостаточность, что в конечном итоге может привести к потере трансплантата и гибели пациента [6, 110, 144].

Основным фактором риска, приводящим к кавальным осложнениям, являются технические ошибки в выполнении кавального анастомоза, которые приводят к его перегибу или тромбозу в раннем послеоперационном периоде. Многие авторы разрабатывали технические интраоперационные техники для профилактики данных осложнений. Так, были разработаны техники Piggi-Back и модифицированная версия Piggi-Back, то есть техники гепатэктомии с сохранением нижней полой вены реципиента и формированием кавального анастомоза непосредственно с печеночными венами реципиента [145–151].

В позднем послеоперационном периоде хронический стеноз в области кавального анастомоза является результатом фиброза, гиперплазии и/или внешней

компрессии ввиду увеличения трансплантата печени [6, 110, 144].

Диагноз ставят на основании УЗДГ, КТ (рис. 8) с внутривенным контрастированием и с помощью трансъюгулярной каваграфии, которая позволяет обеспечить проведение лечебных манипуляций во время проведения процедуры [152].

Лечение кавальных осложнений

Методы лечения зависят от того, насколько в отдаленные сроки от трансплантации развились осложнения, связанные с нарушением оттока крови от трансплантата. В случае тяжелой дисфункции трансплантата или при развитии мультиорганной недостаточности всегда показано выполнить ретрансплантацию [132, 152].

Помимо этого, мини-инвазивные эндоваскулярные вмешательства являются методом выбора, поскольку смертность после проведения мини-инвазивной операции составляет 11,1% по сравнению с 41,6% для пациентов, которым выполнили ретрансплантацию.

Ангиопластика путем баллонной дилатации через трансъюгулярный доступ может восстановить проходимость анастомоза почти в 100% случаев, но рецидив стеноза случается довольно часто, и могут потребоваться повторные ангиопластики [152].

В литературе описано, что стентирование кавального анастомоза может быть лучшим вариантом лечения с высоким уровнем успеха в пределах от 73 до 100%. Этот метод безопасный и показывает хорошие отдаленные результаты [132, 139, 152–160].

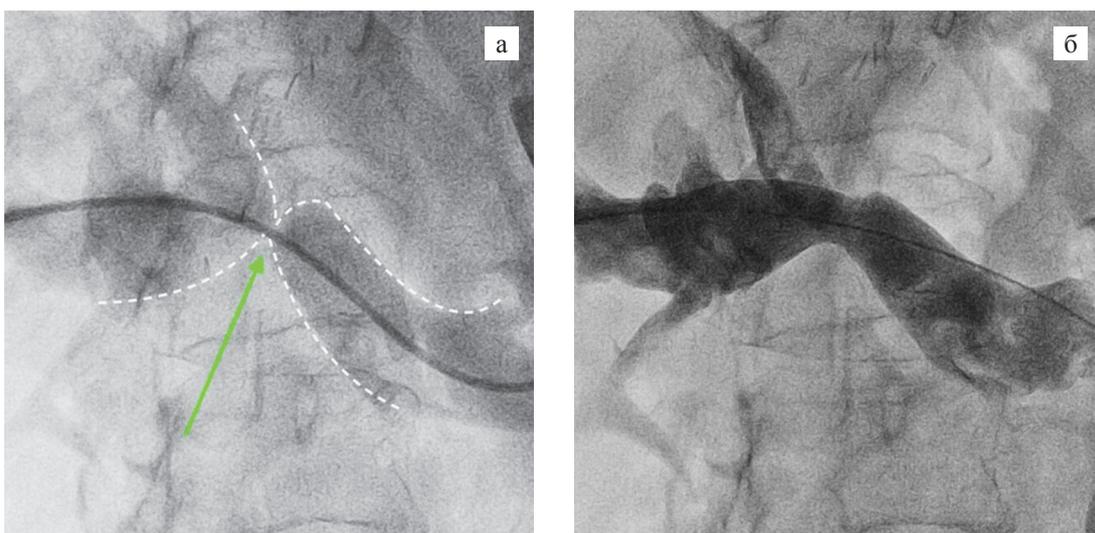


Рис. 7. Чрескожная чреспеченочная ретроградная портография: а – стрелкой обозначено место стеноза воротной вены при чрескожно-чреспеченочной портографии; б – эффект после баллонной ангиопластики места стеноза воротной вены [106]

Fig. 7. Percutaneous retrograde portography: а – the arrow indicates the site of portal vein stenosis in percutaneous transhepatic portography; б – effect after balloon angioplasty of the site of portal vein stenosis [106]

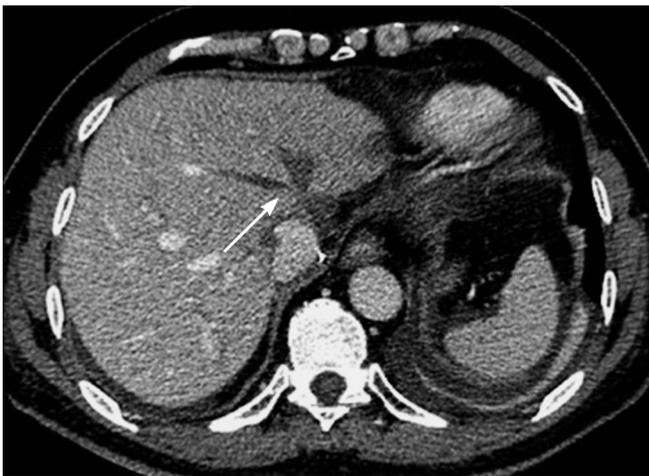


Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Стрелкой указано место тромбоза печеночных вен в зоне кавального анастомоза [75]

Fig. 8. Contrast-enhanced multislice computed tomography. The arrow indicates the site of hepatic vein thrombosis in the area of caval anastomosis [75]

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Сосудистые осложнения по-прежнему остаются серьезной проблемой после трансплантации печени. Они несут высокий уровень смертности, особенно если манифестируют в раннем послеоперационном периоде (первый месяц после проведенной трансплантации) и если их диагностика не была вовремя проведена.

Единственным решением для снижения тяжести течения сосудистых осложнений является их предотвращение путем борьбы с факторами риска, и если это невозможно, необходима своевременная диагностика, даже у пациентов с бессимптомным течением.

Многие трансплантологические центры во всем мире для диагностики сосудистых осложнений используют УЗИ (УЗДГ), а если результаты сомнительны, то проводят компьютерную томографию с контрастированием или ангиографию.

Если выявлено сосудистое осложнение и у пациента нет тяжелой дисфункции трансплантата печени, целесообразнее попытаться разрешить осложнение путем эндоваскулярной коррекции кровотока, поскольку этот метод продемонстрировал эффективные и безопасные результаты.

И наоборот, если есть серьезные последствия для трансплантата печени, наиболее эффективной лечебной процедурой является экстренная ретрансплантация, которая показывает лучшие результаты с точки зрения эффективности и выживаемости. Одна-

ко недостаток донорских органов резко ограничивает этот вариант лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Попцов ВН, Корнилов МН, Цирульникова ОМ, Ярошенко ЕБ и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (1): 6–14. *Gautier SV, Moysyuk YG, Popstov VN, Kornilov MN, Tsiurulnikova OM, Yaroshenko EB et al.* One hundred deceased donor liver transplantations at a single center. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2012; 14 (1): 6–14. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-1-6-14>.
2. Готье СВ, Восканов МА, Монахов АР, Семаш КО. Роль эндоваскулярных и эндобилиарных методов в лечении осложнений после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 140–148. *Gautier SV, Voskanov MA, Monakhov AR, Semash KO.* The role of endovascular and endobiliary methods in the treatment of post-liver transplant complications. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 140–148. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-140-148>.
3. Khalaf H. Vascular complications after deceased and living donor liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2010; 42: 865–870. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.02.037>.
4. Wozney P, Zajko AB, Bron KM, Point S, Starzl TE. Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience. *AJR Am J Roentgenol*. 1986; 147: 657–663. <https://doi.org/10.2214/ajr.147.4.657>.
5. Karatzas T, Lykaki-Karatzas E, Webb M, Nery J, Tsaroucha A, Demirbas A et al. Vascular complications, treatment, and outcome following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997; 29: 2853–2855. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(97\)00706-9](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(97)00706-9).
6. Pawlak J, Grodzicki M, Leowska E, Malkowski P, Michalowicz B, Nyckowski P et al. Vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003; 35 (6): 2313–2315. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(03\)00836-4](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(03)00836-4).
7. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, Busuttil RW. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 896–903; discussion 903–905. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032>.
8. Hejazi Kenari SK, Zimmerman A, Eslami M, F Saidi R. Current state of art management for vascular complications after liver transplantation. *Middle East J Dig Dis*. 2014; 6: 121–130. PMID: PMC4119668.
9. Boyvat F, Aytakin C, Firat A, Harman A, Karakayali H, Haberal M. Diagnostic and therapeutic management of hepatic artery thrombosis and stenosis after orthotopic

- and heterotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003; 35: 2791–2795. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.09.086>.
10. Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Barrera-Rebollo A, Asensio-Díaz E, Pinto-Fuentes P, Sarmentero-Prieto JC et al. Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011; 43: 749–750. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.104>.
 11. Figueras J, Busquets J, Dominguez J, Sancho C, Casanovas-Taltavull T, Rafecas A et al. Intra-arterial thrombolysis in the treatment of acute hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation.* 1995; 59: 1356–1357. PMID: 7762074.
 12. Pawlak J, Wróblewski T, Malkowski P, Nyczowski P, Zieniewicz K, Grzelak I et al. Vascular complications related to liver transplantation. *Transplant Proc.* 2000; 32: 1426–1428.
 13. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003; 9: 612–620. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50098>.
 14. Zhou J, Fan J, Wang JH, Wu ZQ, Qiu SJ, Shen YH et al. Continuous transcatheter arterial thrombolysis for early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37: 4426–4429. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.10.113>.
 15. Li ZW, Wang MQ, Zhou NX, Liu Z, Huang ZQ. Interventional treatment of acute hepatic artery occlusion after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007; 6: 474–478. PMID: 17897908.
 16. Saad WE, Davies MG, Saad NE, Westesson KE, Patel NC, Sahler LG et al. Catheter thrombolysis of thrombosed hepatic arteries in liver transplant recipients: predictors of success and role of thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg.* 2007; 41: 19–26. <https://doi.org/10.1177/1538574406296210>.
 17. Singhal A, Stokes K, Sebastian A, Wright HI, Kohli V. Endovascular treatment of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. *Transpl Int.* 2010; 23: 245–256. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.01037.x>.
 18. Chen J, Weinstein J, Black S, Spain J, Brady PS, Dowell JD. Surgical and endovascular treatment of hepatic arterial complications following liver transplant. *Clin Transplant.* 2014; 28: 1305–1312. <https://doi.org/10.1111/ctr.12431>.
 19. Porrett PM, Hsu J, Shaked A. Late surgical complications following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15 Suppl 2: S12–S18. <https://doi.org/10.1002/lt.21893>.
 20. Abdelaziz O, Hosny K, Amin A, Emadeldin S, Uemoto S, Mostafa M. Endovascular management of early hepatic artery thrombosis after living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2012; 25: 847–856. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01509.x>.
 21. De Pietri L, Montalti R, Nicolini D, Troisi RI, Moccheggiani F, Vivarelli M. Perioperative thromboprophylaxis in liver transplant patients. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 21; 24 (27): 2931–2948. doi: 10.3748/wjg.v24.i27.2931. PMID: 30038462; PMCID: PMC6054944.
 22. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 139–148.
 23. Stine JG, Pelletier SJ, Schmitt TM, Porte RJ, Northup PG. Pre-transplant portal vein thrombosis is an independent risk factor for graft loss due to hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *HPB (Oxford).* 2016; 18: 279–286. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].
 24. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol.* 2015; 22: 406–412. <https://doi.org/10.1097/moh.000000000000164>.
 25. Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol.* 2011; 55: 1415–1427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21718668>.
 26. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, Leebeek FW. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology.* 2006; 44: 53–61.
 27. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology.* 2006; 44: 440–445. <https://doi.org/10.1002/hep.21266>.
 28. Leebeek FW, Rijken DC. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41: 474–480. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1550437>.
 29. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR et al. Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006; 44: 1039–1046. <https://doi.org/10.1002/hep.21303>.
 30. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, Gresele P. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology.* 2003; 38: 230–237. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50277>.
 31. Quintini C, Hirose K, Hashimoto K, Diago T, Aucejo F, Eghtesad B et al. «Splenic artery steal syndrome» is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon. *Liver Transpl.* 2008; 14: 374–379. <https://doi.org/10.1002/lt.21386>.
 32. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl.* 2001; 7: 75–81. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.22040>.
 33. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JA, Mirza DF, Bramhall SR. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl.* 2006; 12: 146–151. <https://doi.org/10.1002/lt.20566>.
 34. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic re-

- view of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009; 9: 746–757. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02541.x>.
35. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW, Iwatsuki S, Starzl TE. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation.* 1985; 40: 667–671. <https://doi.org/10.1097%2F00007890-198512000-00019>.
 36. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg.* 1991; 161: 76–82; discussion 82–83. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(91\)90364-j](https://doi.org/10.1016/0002-9610(91)90364-j).
 37. Drazan K, Shaked A, Olthoff KM, Imagawa D, Jurim O, Kiai K et al. Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am Surg.* 1996; 62: 237–240. PMID: 8607585.
 38. Pinna AD, Smith CV, Furukawa H, Starzl TE, Fung JJ. Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis. *Transplantation.* 1996; 62: 1584–1587. <https://doi.org/10.1097%2F00007890-199612150-00010>.
 39. Sheiner PA, Varma CV, Gurrera JV, Cooper J, Garatti M, Emre S et al. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival. *Transplantation.* 1997; 64: 1295–1299. <https://doi.org/10.1097/00007890-199711150-00011>.
 40. Torras J, Lladó L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Fabregat J et al. Diagnostic and therapeutic management of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999; 31: 2405. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(99\)00403-0](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(99)00403-0).
 41. Bhattacharjya S, Gunson BK, Mirza DF, Mayer DA, Buckels JA, McMaster P, Neuberger JM. Delayed hepatic artery thrombosis in adult orthotopic liver transplantation – a 12-year experience. *Transplantation.* 2001; 71: 1592–1596. <https://doi.org/10.1097/00007890-200106150-00018>.
 42. Jain A, Costa G, Marsh W, Fontes P, Devera M, Mazariegos G et al. Thrombotic and nonthrombotic hepatic artery complications in adults and children following primary liver transplantation with long-term follow-up in 1000 consecutive patients. *Transpl Int.* 2006; 19: 27–37. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00224.x>.
 43. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* 2010; 42: 2970–2972. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.07.063>.
 44. Fouzas I, Sklavos A, Bisma K, Paxiadakis I, Antoniadis N, Giakoustidis D et al. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: 3 patients with collateral formation and conservative treatment. *Transplant Proc.* 2012; 44: 2741–2744. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.002>.
 45. Marín-Gómez LM, Bernal-Bellido C, Alamo-Martínez JM, Porrás-López FM, Suárez-Artacho G, Serrano-Díaz-Canedo J et al. Intraoperative hepatic artery blood flow predicts early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44: 2078–2081. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.077>.
 46. Panaro F, Gallix B, Bouyabrine H, Ramos J, Addeo P, Testa G et al. Liver transplantation and spontaneous neovascularization after arterial thrombosis: «the neovascularized liver». *Transpl Int.* 2011; 24: 949–957. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01293.x>.
 47. Unal B, Gonultas F, Aydin C, Otan E, Kayaalp C, Yilmaz S. Hepatic artery thrombosis-related risk factors after living donor liver transplantation: single-center experience from Turkey. *Transplant Proc.* 2013; 45: 974–977. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.02.070>.
 48. Sakamoto Y, Harihara Y, Nakatsuka T, Kawarasaki H, Takayama T, Kubota K et al. Rescue of liver grafts from hepatic artery occlusion in living-related liver transplantation. *Br J Surg.* 1999; 86: 886–889. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01166.x>.
 49. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL, Sanfey HA. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation.* 2001; 71: 767–772. <https://doi.org/10.1097/00007890-200103270-00014>.
 50. Gautier S, Monakhov A, Gallyamov E, Tsirolnikova O, Zagaynov E, Dzhambekov T et al. Laparoscopic left lateral section procurement in living liver donors: A single center propensity score-matched study. *Clin Transplant.* 2018; 32: e13374. <https://doi.org/10.1111/ctr.13374>.
 51. Monakhov A, Gautier S, Tsirolnikova O, Semash K, Latypov R, Dzhambekov T et al. Gallamov. Living donor left lateral sectionectomy: Should the procedure still be performed open? *Journal of Liver Transplantation.* 2021; 1: 100001. ISSN 2666-9676. <https://doi.org/10.1016/j.liver.2020.100001>.
 52. Gautier SV, Monakhov AR, Gallyamov EA, Zagaynov EV, Tsirolnikova OM, Semash KO et al. Laparoscopic Approach in Liver Harvesting from Living Donors for Transplantation in Children. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2018; 23 (1): 13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018-1-13-18>.
 53. Семау КО. Лапароскопическое изъятие левого латерального сектора у прижизненного донора: дис. ... канд. мед. наук. М., 2020; 113. Semash KO. Laparoskopicheskoe iz'yatie levogo lateral'nogo sektora u prizhiznennogo donora: dis. ... kand. med. nauk. М., 2020; 113.
 54. Panaro F, Ramos J, Gallix B, Mercier G, Herrero A, Niampa H et al. Hepatic artery complications following liver transplantation. Does preoperative chemoembolization impact the postoperative course? *Clin Transplant.* 2014; 28: 598–605. <https://doi.org/10.1111/ctr.12358>.
 55. Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, Reich DJ, Araya V, Rothstein KD, Muñoz SJ. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8: 582–587. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34150>.
 56. Margarit C, Hidalgo E, Lázaro JL, Murio E, Charco R, Balsells J. Biliary complications secondary to late he-

- patric artery thrombosis in adult liver transplant patients. *Transpl Int*. 1998; 11 Suppl 1: S251–S254. <https://doi.org/10.1007/s001470050472>.
57. Semash K, Dzhanbekov T, Akbarov M, Gaybullaev T. Prevention of the splenic artery steal syndrome in patients after living donor liver transplant. *Actual questions of mini-invasive surgery*. 2023; 62–63.
 58. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a «standard care» nomogram: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993; 119 (9): 874–881. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00002>.
 59. Восканов МА. Интервенционные методы коррекции сосудистых осложнений и билиодигестивных стриктур после трансплантации печени у детей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2020; 109. Voskanov MA. Interventsionnye metody korrektsii sosudistykh oslozhneniy i biliodigestivnykh striktur posle transplantatsii pecheni u detey: dis. ... kand. med. nauk. М., 2020; 109.
 60. Готье СВ, Монахов АР, Цирульникова ОМ, Латыпов РА, Джанбеков ТА, Мецчеряков СВ и др. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра. *Альманах клинической медицины*. 2020. 48 (3): 162–170. Gautier SV, Monakhov AR, Tsiroulnikova OM, Latypov RA, Dzhanbekov TA, Mescheryakov SV et al. Split liver transplantation: a single center experience. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020. 48 (3): 162–170. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-031. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/split-transplantatsiya-pecheni-opyt-odnogo-tsentra>.
 61. Saad WE, Davies MG, Sahler L, Lee DE, Patel NC, Kitano T et al. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: primary treatment with percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Interv Radiol*. 2005; 16: 795–805. <https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000156441.12230.13>.
 62. Da Silva RF, Raphe R, Felicio HC, Rocha MF, Duca WJ, Arroyo PC et al. Prevalence, treatment, and outcomes of the hepatic artery stenosis after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40: 805–807. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.02.041>.
 63. Hamby BA, Ramirez DE, Loss GE, Bazan HA, Smith TA, Bluth E, Sternbergh WC. Endovascular treatment of hepatic artery stenosis after liver transplantation. *J Vasc Surg*. 2013; 57: 1067–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.086>.
 64. Rostambeigi N, Hunter D, Duval S, Chinnakotla S, Goltzarian J. Stent placement versus angioplasty for hepatic artery stenosis after liver transplant: a meta-analysis of case series. *Eur Radiol*. 2013; 23: 1323–1334. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2730-9>.
 65. Sommacale D, Aoyagi T, Dondero F, Sibert A, Bruno O, Fteriche S et al. Repeat endovascular treatment of recurring hepatic artery stenoses in orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2013; 26: 608–615. <https://doi.org/10.1111/tri.12089>.
 66. Abbasoglu O, Levy MF, Vodapally MS, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Hepatic artery stenosis after liver transplantation – incidence, presentation, treatment, and long term outcome. *Transplantation*. 1997; 63: 250–255. <https://doi.org/10.1097/00007890-199701270-00013>.
 67. Sabri SS, Saad WE, Schmitt TM, Turba UC, Kumer SC, Park AW et al. Endovascular therapy for hepatic artery stenosis and thrombosis following liver transplantation. *Vasc Endovascular Surg*. 2011; 45: 447–452. <https://doi.org/10.1177/1538574411407088>.
 68. Denys AL, Qanadli SD, Durand F, Vilgrain V, Farges O, Belghiti J et al. Feasibility and effectiveness of using coronary stents in the treatment of hepatic artery stenoses after orthotopic liver transplantation: preliminary report. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178: 1175–1179. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.5.1781175>.
 69. Chen GH, Wang GY, Yang Y, Li H, Lu MQ, Cai CJ et al. Single-center experience of therapeutic management of hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation. Report of 20 cases. *Eur Surg Res*. 2009; 42: 21–27. <https://doi.org/10.1159/000166601>.
 70. Orons PD, Sheng R, Zajko AB. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165: 1145–1149. <https://doi.org/10.2214/ajr.165.5.7572493>.
 71. Orons PD, Zajko AB, Bron KM, Trecha GT, Selby RR, Fung JJ. Hepatic artery angioplasty after liver transplantation: experience in 21 allografts. *J Vasc Interv Radiol*. 1995; 6: 523–529. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(95\)71128-9](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(95)71128-9).
 72. Uller W, Knoppke B, Schreyer AG, Heiss P, Schlitt HJ, Melter M et al. Interventional radiological treatment of perihepatic vascular stenosis or occlusion in pediatric patients after liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36: 1562–1571. <https://doi.org/10.1007/s00270-013-0595-1>.
 73. Frongillo F, Grossi U, Lirosi MC, Nure E, Sganga G, Avolio AW et al. Incidence, management, and results of hepatic artery stenosis after liver transplantation in the era of donor to recipient match. *Transplant Proc*. 2013; 45: 2722–2725. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.08.007>.
 74. Boyvat F, Aytakin C, Harman A, Sevmiş S, Karakayali H, Haberal M. Endovascular stent placement in patients with hepatic artery stenoses or thromboses after liver transplant. *Transplant Proc*. 2008; 40: 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.12.027>.
 75. Piardi T, Lhuair M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, Sommacale D. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol*. 2016 Jan 8; 8 (1): 36–57. <https://doi.org/10.4254/wjgh.v8.i1.36>.
 76. Uflacker R, Selby JB, Chavin K, Rogers J, Baliga P. Transcatheter splenic artery occlusion for treatment of splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002 Aug; 25 (4): 300–306. <https://doi.org/10.1007/s00270-002-2614-5>.
 77. Nüssler NC, Settmacher U, Haase R, Stange B, Heise M, Neuhaus P. Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplant recipients. *Liver Transpl*.

- 2003 Jun; 9 (6): 596–602. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50080>.
78. Fleckenstein FN, Luedemann WM, Kücükaya A, Auer TA, Plewe J, Hamm B et al. Splenic artery steal syndrome in patients with orthotopic liver transplant: Where to embolize the splenic artery? *PLoS One*. 2022; 17 (3): e0263832. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263832>.
79. Dokmak S, Aussilhou B, Belghiti J. Liver transplantation and splenic artery steal syndrome: the diagnosis should be established preoperatively. *Liver Transpl*. 2013 Jun; 19 (6): 667–668.
80. Madoff DC, Denys A, Wallace MJ, Murthy R, Gupta S, Pillsbury EP et al. Splenic arterial interventions: anatomy, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics*. 2005; 25 Suppl 1: S191–S211. <https://doi.org/10.1148/rg.25si055504>.
81. Song JY, Shi BY, Zhu ZD, Zheng DH, Li G, Feng LK et al. New strategies for prevention and treatment of splenic artery steal syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7; 20 (41): 15367–15373. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v20.i41.15367>.
82. Domingues L, Diogo D, Donato P, Pereira Da Silva F, Martins R, Oliveira P et al. Splenic Artery Syndrome After Liver Transplantation – Predictive Factors: Experience Of A Center. *Revista Portuguesa De Cirurgia*. 2021; (50): 43–49. <https://doi.org/10.34635/rpc.896>.
83. Wong TC, Fung JYY, Cui TYS, Sin SL, Ma KW, She BWH et al. The Risk of Going Small: Lowering GRWR and Overcoming Small-For-Size Syndrome in Adult Living Donor Liver Transplantation. *Ann Surg*. 2021 Dec 1; 274 (6): e1260–e1268. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003824>.
84. Matsuda H, Yagi T, Sadamori H, Matsukawa H, Shinoura S, Murata H et al. Complications of arterial reconstruction in living donor liver transplantation: A single-center experience. *Surg Today*. 2006; 36 (3): 245–251. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3131-3>.
85. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, Patch D, Raimondo ML, Davidson B et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9: 605–611. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50057>.
86. Houssin D, Ortega D, Richardson A, Ozier Y, Stephan H, Soffer M, Chapuis Y. Mycotic aneurysm of the hepatic artery complicating human liver transplantation. *Transplantation*. 1988; 46: 469–472. <https://doi.org/10.1097/00007890-198809000-00033>.
87. Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Surgical complications in human orthotopic liver transplantation. *Acta Chir Belg*. 1987; 87: 193–204. PMID: 3303776; PMID: PMC2987662.
88. Madariaga J, Tzakis A, Zajko AB, Tzoracoleftherakis E, Tepetes K, Gordon R et al. Hepatic artery pseudoaneurysm ligation after orthotopic liver transplantation – a report of 7 cases. *Transplantation*. 1992; 54: 824–828. <https://doi.org/10.1097%2F00007890-199211000-00011>.
89. Bonham CA, Kapur S, Geller D, Fung JJ, Pinna A. Excision and immediate revascularization for hepatic artery pseudoaneurysm following liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31: 443. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(98\)01698-4](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(98)01698-4).
90. Lowell JA, Coopersmith CM, Shenoy S, Howard TK. Unusual presentations of nonmycotic hepatic artery pseudoaneurysms after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999; 5: 200–203. <https://doi.org/10.1002/lt.500050306>.
91. Stange B, Settmacher U, Glanemann M, Nuessler NC, Bechstein WO, Neuhaus P. Aneurysms of the hepatic artery after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2000; 32: 533–534. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(00\)00877-0](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(00)00877-0).
92. Leonardi LS, Soares C, Boin IF, Oliveira VC. Hemobilia after mycotic hepatic artery pseudoaneurysm after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2001; 33: 2580–2582. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(01\)02103-0](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(01)02103-0).
93. Marshall MM, Muiesan P, Srinivasan P, Kane PA, Rela M, Heaton ND et al. Hepatic artery pseudoaneurysms following liver transplantation: incidence, presenting features and management. *Clin Radiol*. 2001; 56: 579–587. <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0650>.
94. Turrión VS, Alvira LG, Jimenez M, Lucena JL, Ardaiz J. Incidence and results of arterial complications in liver transplantation: experience in a series of 400 transplants. *Transplant Proc*. 2002; 34: 292–293. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(01\)02767-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(01)02767-1).
95. Leelaudomlipi S, Bramhall SR, Gunson BK, Candinas D, Buckels JA, McMaster P et al. Hepatic-artery aneurysm in adult liver transplantation. *Transpl Int*. 2003; 16: 257–261. <https://doi.org/10.1007/s00147-003-0551-0>.
96. Volpin E, Pessaux P, Sauvanet A, Sibert A, Kianmashesh R, Durand F et al. Preservation of the arterial vascularisation after hepatic artery pseudoaneurysm following orthotopic liver transplantation: long-term results. *Ann Transplant*. 2014; 19: 346–352. <https://doi.org/10.12659/aot.890473>.
97. Jarzembowski TM, Sankary HN, Bogetti D, Manzelli A, Ong E, Oberholzer J et al. Living donor liver graft salvage after rupture of hepatic artery pseudoaneurysm. *Int Surg*. 2008; 93: 300–303. PMID: 19943434.
98. Panaro F, Miggino M, Bouyabrine H, Carabalona JP, Berthet JP, Canaud L et al. Reversed saphenous bypass for hepatic artery pseudoaneurysm after liver transplantation. *Ann Vasc Surg*. 2013; 27: 1088–1097. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.01.007>.
99. Sellers MT, Haustein SV, McGuire BM, Jones C, Bynon JS, Diethelm AG, Eckhoff DE. Use of preserved vascular homografts in liver transplantation: hepatic artery aneurysms and other complications. *Am J Transplant*. 2002; 2: 471–475. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20513.x>.
100. Patel JV, Weston MJ, Kessel DO, Prasad R, Toogood GJ, Robertson I. Hepatic artery pseudoaneurysm after liver transplantation: treatment with percutaneous thrombin injection. *Transplantation*. 2003; 75: 1755–1757. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000063936.94587.10>.
101. Kim HJ, Kim KW, Kim AY, Kim TK, Byun JH, Won HJ et al. Hepatic artery pseudoaneurysms in adult living-donor liver transplantation: efficacy of CT and Doppler

- sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184: 1549–1555. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.5.01841549>.
102. Semash K, Janbekov T, Akbarov M, Usmonov A, Gai-bullaev T. Stages of preparation and examination of related liver donors and their perioperative management. *Coloproctology and Endoscopic Surgery in Uzbekistan.* 2023; (1): 41–54. <https://doi.org/10.56121/2181-4260-2023-1-41-54>. <https://www.coloproc.uz/index.php/journal/article/view/12>.
 103. Golse N, Spina A, Abdelaal A, Mennesson N, Feugier P, Dumortier J et al. Extra-anatomical hepatic artery reconstruction following post-embolization iatrogenic dissection and arterial anastomotic rupture in two liver transplant recipients. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010; 34: 111–114. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2009.11.003>.
 104. Li W, Bokkers RPH, Dierckx RAJO, Verkade HJ, Sanders DH, de Kleine R, van der Doef HPJ. Treatment strategies for hepatic artery complications after pediatric liver transplantation: A systematic review. *Liver Transpl.* 2023 Sep 13. doi: 10.1097/LVT.0000000000000257. Online ahead of print. PMID: 37698924.
 105. Monakhov AR, Mironkov BL, Dzhambekov TA, Semash KO, Khizroev KM, Gautier SV. Correction of extrahepatic portal hypertension in pediatric patient after liver transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017; 19 (1): 47–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-47-51>.
 106. Semash K, Djanbekov T, Akbarov M, Usmonov A, Shermatov M, Gaybullaev T. Interventional correction of extrahepatic portal hypertension in patient after liver transplant. The first case report in Uzbekistan. *Central Asian Journal of Medicine.* 2023; (1): 87–96. Retrieved from <https://journals.tma.uz/index.php/cajm/article/view/556>.
 107. Yilmaz A, Arikan C, Tunggor G, Kilic M, Aydogdu S. Vascular complications in living-related and deceased donation pediatric liver transplantation: single center's experience from Turkey. *Pediatr Transplant.* 2007; 11: 160–164. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00601.x>.
 108. Orlandini M, Feier FH, Jaeger B, Kieling C, Vieira SG, Zanotelli ML. Frequency of and factors associated with vascular complications after pediatric liver transplantation. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.08.010>.
 109. Woo DH, Laberge JM, Gordon RL, Wilson MW, Kerlan RK. Management of portal venous complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007; 10: 233–239. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2007.09.017>.
 110. Parrilla P, Sánchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. *Transplantation.* 1999; 67: 1214–1217. <https://doi.org/10.1097/00007890-199905150-00003>.
 111. Sánchez-Bueno F, Hernández Q, Ramírez P, Robles R, Acosta F, Rodríguez JM, Parrilla P. Vascular complications in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc.* 1999; 31: 2409–2410. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(99\)00406-6](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(99)00406-6).
 112. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO et al. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1987; 205: 404–414. <https://doi.org/10.1097%2F00000658-198704000-00011>.
 113. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J et al. Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2008; 21: 1136–1144. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00752.x>.
 114. Kaneko J, Sugawara Y, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Successful conservative therapy for portal vein thrombosis after living donor liver transplantation. *Abdom Imaging.* 2003; 28: 58–59. <https://doi.org/10.1007/s00261-001-0151-3>.
 115. Cheng YF, Ou HY, Tsang LL, Yu CY, Huang TL, Chen TY et al. Vascular stents in the management of portal venous complications in living donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10: 1276–1283. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03076.x>.
 116. Azzam AZ, Tanaka K. Management of vascular complications after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59: 182–186. <https://doi.org/10.5754/hge10453>.
 117. Abdelaziz O, Hosny K, Elmalt O, Emad-Eldin S, Hosny A. Intra-operative Ultrasound-guided Thrombectomy and Thrombolysis for Post-operative Portal Vein Thrombosis in Living Liver Donors. *Int J Organ Transplant Med.* 2015; 6: 33–40. PMID: 25737775; PMCID: PMC4346461.
 118. Huang TL, Cheng YF, Chen TY, Tsang LL, Ou HY, Yu CY et al. Doppler ultrasound evaluation of postoperative portal vein stenosis in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42: 879–881. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.02.036>.
 119. Lee SJ, Kim KW, Kim SY, Park YS, Lee J, Kim HJ et al. Contrast-enhanced sonography for screening of vascular complication in recipients following living donor liver transplantation. *J Clin Ultrasound.* 2013; 41: 305–312. <https://doi.org/10.1002/jcu.22044>.
 120. Lee H, Lim CW, Yoo SH, Koo CH, Kwon WI, Suh KS, Ryu HG. The effect of Doppler ultrasound on early vascular interventions and clinical outcomes after liver transplantation. *World J Surg.* 2014; 38: 3202–3209. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2721-x>.
 121. Ma L, Lu Q, Luo Y. Vascular complications after adult living donor liver transplantation: Evaluation with ultrasonography. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28; 22 (4): 1617–1626. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1617>.
 122. Saad WE. Portal interventions in liver transplant recipients. *Semin Intervent Radiol.* 2012 Jun; 29 (2): 99–104. doi: 10.1055/s-0032-1312570.
 123. Durham JD, LaBerge JM, Altman S, Kam I, Eversen GT, Gordon RL, Kumpe DA. Portal vein thrombolysis and closure of competitive shunts following liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* 1994; 5: 611–615; discussion 616–618. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(94\)71562-1](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(94)71562-1).
 124. Cherukuri R, Haskal ZJ, Naji A, Shaked A. Percutaneous thrombolysis and stent placement for the treatment of

- portal vein thrombosis after liver transplantation: long-term follow-up. *Transplantation*. 1998; 65: 1124–1126. <https://doi.org/10.1097/00007890-199804270-00018>.
125. *Kensinger CD, Sexton KW, Baron CM, Lipnik AJ, Meranze SG, Gorden DL*. Management of portal vein thrombosis after liver transplantation with a combined open and endovascular approach. *Liver Transpl*. 2015; 21: 132–134. <https://doi.org/10.1002/lt.24011>.
126. *Haskal ZJ, Naji A*. Treatment of portal vein thrombosis after liver transplantation with percutaneous thrombolysis and stent placement. *J Vasc Interv Radiol*. 1993; 4: 789–792. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(93\)71974-0](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(93)71974-0).
127. *Bhattacharjya T, Olliff SP, Bhattacharjya S, Mirza DF, McMaster P*. Percutaneous portal vein thrombolysis and endovascular stent for management of posttransplant portal venous conduit thrombosis. *Transplantation*. 2000; 69: 2195–2198. <https://doi.org/10.1097/00007890-200005270-00042>.
128. *Baccarani U, Gasparini D, Risaliti A, Vianello V, Adani GL, Sainz M et al*. Percutaneous mechanical fragmentation and stent placement for the treatment of early posttransplantation portal vein thrombosis. *Transplantation*. 2001; 72: 1572–1582. <https://doi.org/10.1097/00007890-200111150-00016>.
129. *Lerut JP, Goffette P, Molle G, Roggen FM, Puttemans T, Brenard R et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt after adult liver transplantation: experience in eight patients. *Transplantation*. 1999; 68: 379–384. <https://doi.org/10.1097/00007890-199908150-00009>.
130. *Ciccarelli O, Goffette P, Laterre PF, Danse E, Wittebolle X, Lerut J*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt approach and local thrombolysis for treatment of early posttransplant portal vein thrombosis. *Transplantation*. 2001; 72: 159–161. <https://doi.org/10.1097/00007890-200107150-00030>.
131. *López-Benítez R, Barragán-Campos HM, Richter GM, Sauer P, Mehrabi A, Fonouni H et al*. Interventional radiologic procedures in the treatment of complications after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2009; 23 Suppl 21: 92–101. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01115.x>.
132. *Cavallari A, Vivarelli M, Bellusci R, Jovine E, Mazziotti A, Rossi C*. Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48: 179–183. PMID: 11268960.
133. *Schneider N, Scanga A, Stokes L, Perri R*. Portal vein stenosis: a rare yet clinically important cause of delayed-onset ascites after adult deceased donor liver transplantation: two case reports. *Transplant Proc*. 2011; 43: 3829–3834. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.09.068>.
134. *Wei BJ, Zhai RY, Wang JF, Dai DK, Yu P*. Percutaneous portal venoplasty and stenting for anastomotic stenosis after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 1880–1885. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.15.1880>.
135. *Семаш КО, Джанбеков ТА, Акбаров ММ, Усмонов АА, Шерматов ММ, Йигиталиев СХ, Гайбуллаев ТЗ*. Интервенционная коррекция внепеченочной портальной гипертензии у пациента после трансплантации печени. Первое клиническое наблюдение в Республике Узбекистан. *Вестник Ташкентской медицинской академии*. 2023; (4): 157–162. *Semash KO, Džhanbekov TA, Akbarov MM, Usmonov AA, Šermatov MM, Yigitaliyev SKh, Gaibullaev TZ*. Interventional correction of extrahepatic portal hypertension in a patient after liver transplantation. The first clinical observation in the Republic of Uzbekistan. *Vestnik Tashkentskoy meditsinskoy akademii*. 2023; (4): 157–162.
136. *Shibata T, Itoh K, Kubo T, Maetani Y, Shibata T, Togashi K, Tanaka K*. Percutaneous transhepatic balloon dilation of portal venous stenosis in patients with living donor liver transplantation. *Radiology*. 2005; 235: 1078–1083. <https://doi.org/10.1148/radiol.2353040489>.
137. *Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Lee S*. Early posttransplantation portal vein stenosis following living donor liver transplantation: percutaneous transhepatic primary stent placement. *Liver Transpl*. 2007; 13: 530–536. <https://doi.org/10.1002/lt.21068>.
138. *Olcott EW, Ring EJ, Roberts JP, Ascher NL, Lake JR, Gordon RL*. Percutaneous transhepatic portal vein angioplasty and stent placement after liver transplantation: early experience. *J Vasc Interv Radiol*. 1990; 1: 17–22. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(90\)72496-7](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(90)72496-7).
139. *Zajko AB, Sheng R, Bron K, Reyes J, Nour B, Tzakis A*. Percutaneous transluminal angioplasty of venous anastomotic stenoses complicating liver transplantation: intermediate-term results. *J Vasc Interv Radiol*. 1994; 5: 121–126. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(94\)71467-6](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(94)71467-6).
140. *Park KB, Choo SW, Do YS, Shin SW, Cho SG, Choo IW*. Percutaneous angioplasty of portal vein stenosis that complicates liver transplantation: the mid-term therapeutic results. *Korean J Radiol*. 2005; 6: 161–166. <https://doi.org/10.3348%2Fkjr.2005.6.3.161>.
141. *Shiba H, Sadaoka S, Wakiyama S, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K*. Successful treatment by balloon angioplasty under portography for late-onset stenosis of portal vein after cadaveric liver transplantation. *Int Surg*. 2013; 98: 466–468. <https://doi.org/10.9738%2FINTSURGD-12-00031.1>.
142. *Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Habibeh H, Gheza F et al*. Four hundred and twenty-three consecutive adults piggy-back liver transplantations with the three suprahepatic veins: was the portal systemic shunt required? *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 591–596. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06084.x>.
143. *Schmitz V, Schoening W, Jelkmann I, Globke B, Pascher A, Bahra M et al*. Different cava reconstruction techniques in liver transplantation: piggyback versus cava resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014; 13: 242–249. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(14\)60250-2](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(14)60250-2).
144. *Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, Adam R et al*. Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 ca-

- ses. *Transplantation*. 1999; 68: 646–650. <https://doi.org/10.1097/00007890-199909150-00009>.
145. *Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB et al.* Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968; 168: 392–415. <https://doi.org/10.1097%2F00000658-196809000-00009>.
 146. *Calne RY, Williams R.* Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J*. 1968; 4: 535–540. <https://doi.org/10.1136%2Fbmj.4.5630.535>.
 147. *Tzakis A, Todo S, Starzl TE.* Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989; 210: 649–652. <https://doi.org/10.1097%2F00000658-198911000-00013>.
 148. *Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fékété F.* A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 175: 270–272. PMID: 1514163.
 149. *Bismuth H, Castaing D, Sherlock DJ.* Liver transplantation by «face-à-face» venacavoplasty. *Surgery*. 1992; 111: 151–155. PMID: 1736384.
 150. *Cherqui D, Lauzet JY, Rotman N, Duvoux C, Dhumeaux D, Julien M, Fagniez PL.* Orthotopic liver transplantation with preservation of the caval and portal flows. Technique and results in 62 cases. *Transplantation*. 1994; 58: 793–796. PMID: 7940712.
 151. *Kishi Y, Sugawara Y, Matsui Y, Akamatsu N, Makuuchi M.* Late onset portal vein thrombosis and its risk factors. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55: 1008–1009. PMID: 18705318.
 152. *Darcy MD.* Management of venous outflow complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007; 10: 240–245. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2007.09.018>.
 153. *Weeks SM, Gerber DA, Jaques PF, Sandhu J, Johnson MW, Fair JH, Mauro MA.* Primary Gianturco stent placement for inferior vena cava abnormalities following liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol*. 2000; 11: 177–187. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61462-6](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61462-6).
 154. *Yamagiwa K, Yokoi H, Isaji S, Tabata M, Mizuno S, Hori T et al.* Intrahepatic hepatic vein stenosis after living-related liver transplantation treated by insertion of an expandable metallic stent. *Am J Transplant*. 2004; 4: 1006–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00440.x>.
 155. *Wang SL, Sze DY, Busque S, Razavi MK, Kee ST, Frisoli JK, Dake MD.* Treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation. *Radiology*. 2005; 236: 352–359. <https://doi.org/10.1148/radiol.2361040327>.
 156. *Liu XL, Li FQ, Li X, Li B, Yan LN, Wei YG.* Treatment of hepatic venous outflow stenosis after living donor liver transplantation by insertion of an expandable metallic stent. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009; 8: 424–427. PMID: 19666414.
 157. *Ikeda O, Tamura Y, Nakasone Y, Yamashita Y, Okajima H, Asonuma K, Inomata Y.* Percutaneous transluminal venoplasty after venous pressure measurement in patients with hepatic venous outflow obstruction after living donor liver transplantation. *Jpn J Radiol*. 2010; 28: 520–526. <https://doi.org/10.1007/s11604-010-0463-8>.
 158. *Lee JM, Ko GY, Sung KB, Gwon DI, Yoon HK, Lee SG.* Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010; 16: 513–519. <https://doi.org/10.1002/lt.22021>.
 159. *Ferro C, Andorno E, Guastavino A, Rossi UG, Seitun S, Bovio G, Valente U.* Endovascular treatment with primary stenting of inferior cava vein torsion following orthotopic liver transplantation with modified piggyback technique. *Radiol Med*. 2014; 119: 183–188. <https://doi.org/10.1007/s11547-013-0325-4>.
 160. *Lorenz JM, van Beek D, Funaki B, Van Ha TG, Zangan S, Navuluri R, Leef JA.* Long-term outcomes of percutaneous venoplasty and Gianturco stent placement to treat obstruction of the inferior vena cava complicating liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37: 114–124. <https://doi.org/10.1007/s00270-013-0643-x>.
 161. *Campos NMF, Donato P.* Hepatic Artery Pseudoaneurysm after Hepatic Transplant – Endovascular Treatment with Graft Stenting. *J Angiol Vasc Surg*. 2022; 7: 089. <http://dx.doi.org/10.24966/AVS-7397/100091>.
 162. *Sureka B, Bansal K, Rajesh S, Mukund A, Pamecha V, Arora A.* Imaging panorama in postoperative complications after liver transplantation. *Gastroenterology Report*. 2016 May; 4 (2): 96–106. <https://doi.org/10.1093/gastro/gov057>.
 163. *Kimura Y, Tapia Sosa R, Soto-Trujillo D, Kimura Sandoval Y, Casian C.* Liver Transplant Complications Radiologist Can't Miss. *Cureus*. 2020 Jun 5; 12 (6): e8465. <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.8465>.
 164. *Couri T, Harmath C, Baker T, Pillai A.* Acute portal vein thrombosis after liver transplant presenting with subtle ultrasound abnormalities: A case report and literature review. *World J Hepatol*. 2019 Feb 27; 11 (2): 234–241. <https://doi.org/10.4254%2Fwjh.v11.i2.234>.
 165. *Osman AM, Hosny AA, El-Shazli MA, Uemoto S, Abdelaziz O, Helmy AS.* A portal pressure cut-off of 15 versus a cut-off of 20 for prevention of small-for-size syndrome in liver transplantation: a comparative study. *Hepatol Res*. 2017; 47 (4): 293–302. doi: 10.1111/hepr.12727.
 166. *Hori T, Ogura Y, Yagi S, Iida T, Taniguchi K, El Moghazy WM et al.* How do transplant surgeons accomplish optimal portal venous flow during living-donor liver transplantation? Noninvasive measurement of indocyanine green elimination rate. *Surg Innov*. 2014; 21 (1): 43–51. doi: 10.1177/1553350613487803.
 167. *Ogura Y, Hori T, El Moghazy WM, Yoshizawa A, Oike F, Mori A et al.* Portal pressure <15 mm Hg is a key for successful adult living donor liver transplantation utilizing smaller grafts than before. *Liver Transpl*. 2010; 16 (6): 718–728. doi: 10.1002/lt.22059.
 168. *Blasi A, Molina V, Sanchez-Cabús S, Balust J, Garcia-Valdecasas JC, Taura P.* Prediction of thromboembolic complications after liver resection for cholangiocarci-

- noma: is there a place for thromboelastometry? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018; 29: 61–66. <https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000000672>.
169. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Togashi J, Matsui Y, Akamatsu N et al. Coagulation and fibrinolytic profiles and appropriate use of heparin after living-donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2005; 19: 804–809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16313329>.
170. Gad EH, Abdelsamee MA, Kamel Y. Hepatic arterial and portal venous complications after adult and pediatric living donor liver transplantation, risk factors, management and outcome (A retrospective cohort study). *Ann Med Surg (Lond)*. 2016; 8: 28–39. <https://doi.org/10.1016%2Fj.amsu.2016.04.021>.
171. Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Koku-do N, Makuuchi M. Anticoagulant therapy against hepatic artery thrombosis in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34: 3325–3326. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)03576-5](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)03576-5).
172. Mori A, Iida T, Iwasaki J, Ogawa K, Fujimoto Y, Uemura T et al. Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation for patients with portal vein thrombosis in single center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22: 467–474. <https://doi.org/10.1002/jhbp.235>.
173. Gautier S, Monakhov A, Tsirolnikova O, Mironkov B, Voskanov M, Dzhanbekov T et al. Time is of the essence: A single-center experience of hepatic arterial supply impairment management in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2021; 25: e13934. <https://doi.org/10.1111/petr.13934>.
174. Moore FA, Moore EE, Seagraves A. Nonresectional management of major hepatic trauma. An evolving concept. *Am J Surg*. 1985; 150: 725–729. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(85\)90417-9](https://doi.org/10.1016/0002-9610(85)90417-9).
175. Steinbrück K, Enne M, Fernandes R, Martinho JM, Balbi E, Agolia L et al. Vascular complications after living donor liver transplantation: a Brazilian, single-center experience. *Transplant Proc*. 2011 Jan-Feb; 43 (1): 196–198. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.12.007>.
176. Boleslawski E, Bouras AF, Truant S, Liddo G, Herreiro A, Badic B et al. Hepatic artery ligation for arterial rupture following liver transplantation: a reasonable option. *Am J Transplant*. 2013; 13: 1055–1062. <https://doi.org/10.1111/ajt.12135>.
177. Saad WE. Nonocclusive hepatic artery hypoperfusion syndrome (splenic steal syndrome) in liver transplant recipients. *Semin Intervent Radiol*. 2012; 29: 140–146. <https://doi.org/10.1055%2Fs-0032-1312576>.
178. Geissler I, Lamesch P, Witzigmann H, Jost U, Hauss J, Fangmann J. Splenohepatic arterial steal syndrome in liver transplantation: clinical features and management. *Transpl Int*. 2002; 15: 139–141. <https://doi.org/10.1007/s00147-002-0386-0>.
179. Sevmis S, Boyvat F, Aytakin C, Gorur SK, Karakayali H, Moray G, Haberal M. Arterial steal syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006; 38: 3651–3655. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.10.145>.
180. Kirbas I, Ulu EM, Ozturk A, Coskun M, Harman A, Ogus E, Haberal M. Multidetector computed tomographic angiography findings of splenic artery steal syndrome in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39: 1178–1180. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.024>.
181. Mogl MT, Nüssler NC, Presser SJ, Podrabsky P, Denecke T, Grieser C et al. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010 Aug; 23: 831–841. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01062.x>.
182. Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Fröhling V, Mogl M et al. Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation. *Eur Radiol*. 2010; 20: 108–117. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>.
183. Yip J, Bruno DA, Burmeister C, Kazimi M, Yoshida A, Abouljoud MS, Schnickel GT. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Liver Transplant Patients: Risks and Prevention. *Transplant Direct*. 2016; 2: e68. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000000578>.
184. Vivarelli M, La Barba G, Cucchetti A, Lauro A, Del Gaudio M, Ravaioli M et al. Can antiplatelet prophylaxis reduce the incidence of hepatic artery thrombosis after liver transplantation? *Liver Transpl*. 2007; 13: 651–654. <https://doi.org/10.1002/lt.21028>.
185. Uchikawa Y, Ikegami T, Masuda Y, Ohno Y, Mita A, Urata K et al. Administration of dalteparin based on the activated clotting time for prophylaxis of hepatic vessel thrombosis in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41: 3784–3790. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.04.011>.

Статья поступила в редакцию 10.06.2023 г.
The article was submitted to the journal on 10.06.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-73-79

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ БЕЗ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Н.В. Шмарина^{1, 2}, Н.В. Боровкова^{1, 2}, Е.С. Столяревич³, В.А. Васильева⁴,
Р.В. Сторожев¹, И.В. Дмитриев^{1, 2}, А.Г. Балкаров^{1, 2}, Е.Н. Паровичникова⁴

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Возможность индукции иммунологической толерантности у реципиентов аллогенного органного трансплантата является научной задачей трансплантологического сообщества, поскольку это обеспечит вероятность полного приживания чужеродного органа. Однако в настоящее время такая задача остается трудновыполнимой. **Цель:** продемонстрировать длительное функционирование трансплантата почки без признаков острого отторжения и иммуносупрессивной терапии у пациентки, которой по поводу посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания была выполнена аллогенная трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК) от гаплоидентичного донора. **Методы и материалы.** Оценка функции трансплантата реципиента проводили с использованием клиничко-лабораторных, инструментальных и патоморфологических методов исследования. **Результаты.** У реципиента почки на фоне отсутствия иммуносупрессивной терапии сроком более четырех лет отмечено сохранение стабильной удовлетворительной функции почечного трансплантата. **Заключение.** Описанный клинический случай свидетельствует о развитии иммунологической толерантности к трансплантату почки у реципиента аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (ГСК).

Ключевые слова: иммунологическая толерантность, трансплантация почки, химеризм.

Для корреспонденции: Шмарина Нонна Валерьевна. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, корп. 2, к. 101.

Тел./факс (495) 625-28-80. E-mail: nonna_shm@mail.ru

Corresponding author: Nonna Shmarina. Address: room 101, bldg. 2, 3, Bolshaya Sukharevskaya str., Moscow, Russian Federation. Phone/fax: (495) 625-28-80. E-mail: nonna_shm@mail.ru

CASE REPORT ON PROLONGED KIDNEY GRAFT SURVIVAL WITHOUT IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

N.V. Shmarina^{1, 2}, N.V. Borovkova^{1, 2}, E.S. Stolyarevich³, V.A. Vasilyeva⁴, R.V. Storozhev¹, I.V. Dmitriev^{1, 2}, A.G. Balkarov^{1, 2}, E.N. Parovichnikova⁴

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Centre for Hematology, Moscow, Russian Federation

Background. The possibility of inducing immunological tolerance in allogeneic organ transplant recipients is a research goal of the transplantology community, as it will ensure the likelihood of complete engraftment of a foreign organ. However, such a task presently remains difficult to accomplish. **Objective:** to demonstrate long-term kidney graft survival without signs of acute rejection and without immunosuppressive therapy in a patient who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from a haploidentical donor for post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). **Methods and materials.** Recipient's graft function was assessed using clinical, laboratory, instrumental and pathomorphological examination methods. **Results.** With no immunosuppressive therapy for more than four years, the kidney recipient showed stable, satisfactory graft function. **Conclusion.** The described clinical case demonstrates the development of immunological tolerance to a kidney graft in a recipient of allogeneic hematopoietic stem cells (HSCs).

Keywords: immunological tolerance, kidney transplantation, chimerism.

ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой трансплантации органов является иммунный ответ организма, проявляющийся реакцией отторжения острого или хронического характера. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) в большинстве случаев подавляет иммунитет и позволяет функционировать трансплантированным органам ограниченное время. В настоящее время все известные иммуносупрессанты обладают более или менее значимыми побочными эффектами, что побуждает исследователей разрабатывать новые способы подавления иммунной системы [1]. Оптимальным представляется развитие иммунной толерантности реципиента, позволяющей трансплантату функционировать максимально долго и эффективно. Под толерантностью иммунной системы понимают отсутствие специфического ответа на определенные чужеродные антигены при сохранении возможности развить полноценный ответ на другие антигены. Сосуществование клеток не одного генетического происхождения в одном индивидууме называется биологической химерой. Химеризм классифицируют на полный и смешанный. Полный химеризм существует, когда все гемопоэтические клетки имеют донорское происхождение, в то время как смешанный химеризм представляет собой сосуществование как донорских, так и реципиентских клеток в различных пропорциях [2]. Смешанный гемопоэтический химеризм впервые был описан Owen в 1945 г. Он показал,

что разнояйцовые телята-близнецы с общим плацентарным кровообращением являются химерными и толерантными друг к другу [3]. В 1953 году Billingham, Brent, Medawar et al. описали состояние «активно приобретенной толерантности» к кожным аллотрансплантатам, развивающееся после пересадки жизнеспособных аллогенных клеток эмбрионам или новорожденным мышам [4]. Исследования смешанного химеризма и иммунологической толерантности на животных привели к использованию трансплантации ГСК как способу индукции толерантности при пересадке солидных органов у людей [5–7].

Формирование толерантности является определяющим условием длительного функционирования пересаженных органов и тканей. По механизму развития выделяют центральную и периферическую толерантность. Центральная толерантность направлена на предупреждение появления аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в процессе их созревания и происходит в центральных органах иммуногенеза в тимусе и костном мозге [8, 9]. Элиминация потенциально опасных Т-лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены, в этом случае осуществляется путем индукции программируемой гибели (апоптоз) клеток. Такой механизм получил название клональной делеции или негативной селекции. Для В-лимфоцитов возможен также другой механизм, а именно редактирование рецепторов, в результате чего последние более не могут связываться с собственными антигенами. При трансплантации аллогенных ГСК

(алло-ТГСК) центральная толерантность является ключевым механизмом и определяется наличием и селекцией в тимусе иммунных клеток донора [10]. При алло-ТГСК вновь образованные в костном мозге незрелые Т-клетки для дальнейшего созревания и пролиферации заселяют тимус, где активно пролиферируют и проходят позитивную селекцию путем связывания с короткими фрагментами белков на молекулах главного комплекса гистосовместимости, который у человека обозначают как HLA (англ. Human leukocyte antigens) I и II классов. В результате процесс положительного отбора приводит к выживанию зрелых CD8+ и CD4+ Т-клеток, способных распознавать молекулы HLA [11]. В случае если Т-клеточные рецепторы слишком сильно связываются с молекулами HLA в тимусе, внутриклеточная передача сигналов настолько сильна, что заканчивается апоптотической гибелью клеток, тем самым уничтожаются клетки с высокой вероятностью развития аутореактивности (негативная селекция).

Периферическая (посттимическая) толерантность направлена на выявление и контроль аутореактивных клонов клеток, избежавших механизмов центральной толерантности. Периферическая толерантность обеспечивается разными механизмами, в том числе путем игнорирования антигена при его недостаточном или избыточном количестве, а также при нарушении презентации антигена, анергией Т-клеток за счет недостаточной экспрессии Т-клеточного рецептора или корецепторных молекул, негативной активацией лимфоцитов, приводящей их к апоптозу, и действием Т-регуляторных клеток. Учитывая токсичность иммуносупрессивной терапии, продолжается поиск подходов, направленных на индукцию толерантности после трансплантации солидных органов. Эти подходы включают костимуляторную блокаду, лимфодеплецию, индукцию формирования регуляторных Т-клеток и смешанного химеризма [12]. Несмотря на достигнутые успехи исследований по индукции толерантности иммунной системы на животных моделях, перенос предлагаемых стратегий на людей представляется сложным.

Попытки избежать или минимизировать ИСТ у пациентов после трансплантации почки приводят к быстрому развитию отторжения и потери функции трансплантата [13]. В наблюдении, о котором мы хотим сообщить, можно говорить о формировании у пациентки толерантности к трансплантированному органу.

Цель: продемонстрировать длительное функционирование трансплантата почки без признаков острого отторжения и иммуносупрессивной терапии у пациентки, которой по поводу посттрансплантационного лимфолиферативного заболевания была выполнена аллогенная трансплантация аллогенных

стволовых гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациентки Б. 1985 года рождения в подростковом возрасте после перенесенного фарингита диагностирован мезангиолиферативный гломерулонефрит, проведена патогенетическая терапия преднизолоном и микофенолатами. К совершеннолетию у девушки отмечено прогрессирование ХПН до терминальной стадии, в связи с чем начата терапия программным гемодиализом. В 2011 году в возрасте 25 лет в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ей выполнена аллотрансплантация почки от посмертного донора. Несовпадения по антигенам главного комплекса гистосовместимости в паре «донор–реципиент» составили четыре антигена: А3, В7, 35, Dr10. Пациентка получила стандартную иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофенолаты, преднизолон и индукцию базиликсимабом на 0-е и 4-е послеоперационные сутки. Функция трансплантата была отсроченной, восстановление диуреза наблюдали с 38-х суток послеоперационного периода, нормализацию креатинина крови – на 57-е сутки (121 мкмоль/л). В 2013 году перенесла острый пиелонефрит трансплантата, тогда же была выполнена биопсия трансплантата, где выявлена хроническая трансплантационная нефропатия 1-й ст. В 2016 г. в связи с планируемой беременностью выполнена конверсия микофенолатов на азатиоприн. Удовлетворительное состояние отмечала до апреля 2017 г., показатели азотистого обмена в крови составляли: креатинин 110–130 мкмоль/л, мочевины 7–8 ммоль/л.

В мае 2017 года отметила ухудшение состояния, которое клинически проявилось явлениями пищевой токсикоинфекции, лабораторно – повышением креатинина крови до 170 мкмоль/л. С июня по август 2017 г. состояние ухудшилось: появились слабость, эпизоды лихорадки, тяжесть в животе и увеличение его размеров, сухой кашель, за медицинской помощью не обращалась. В августе 2017 г. госпитализирована в отделение патологии трансплантированной почки ГКБ № 52 ДЗМ с лейкопенией – $2,8 \times 10^9$, протейнурией – 2,3 г/сут, повышением С-реактивного белка до 115 мг/дл и креатинином крови 214 мкмоль/л. В связи с лейкопенией отменен азатиоприн. Заподозрено лимфолиферативное заболевание, выполнена трепанобиопсия, стерильная пункция, взяты анализы на парепротейнемию. 23 августа 2017 г. переведена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где установлен окончательный диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома (посттрансплантационное лимфолиферативное заболевание (ПТЛЗ) – ДВККЛ) с поражением печени, селезенки, желудка и костного мозга, вероятно, ассоциированная с иммуносупрессивной те-

рапией. Учитывая тяжесть состояния, сепсис и иммунодефицит, была отменена оставшаяся ИСТ (такролимус и преднизолон). Для лечения ДВККЛ с 26 августа 2017 г. по 11 января 2018 г. пациентке проведено 6 курсов СНОД (суммарные дозы: циклофосфамид 1200 мг, доксорубин 75 мг, винкристин 2 мг, дексаметазон 80 мг) в сочетании с ритуксимабом (600 мг), первый курс проведен с предфазой, включавшей дексаметазон и циклофосфамид. После чего в течение года пациентка находилась в ремиссии по лимфопролиферативному заболеванию.

После завершения химиотерапии (6 курсов) в связи с риском отторжения почечного трансплантата с апреля 2018 г. больной была возобновлена ИСТ такролимусом (2 мг/сут).

В январе 2019 г. диагностирован рецидив ПТЛЗ-ДВККЛ, проведено 3 курса полихимиотерапии: цитарабин ($\Sigma = 4$ гр) + этопозид ($\Sigma = 400$ мг) в сочетании с леналидомидом ($\Sigma = 30$ мг), первый курс был проведен с предфазой циклофосфамидом и дексаметазоном. Достигнута вторая ПЭТ-негативная ремиссия ПТЛЗ-ДВККЛ. Сохранялась необходимость возобновления иммуносупрессивной терапии для предотвращения отторжения трансплантата почки, что повлекло бы за собой очередной рецидив заболевания, в связи с этим 14.05.2019 пациентке выполнена трансплантация ГСК от родственного гаплоидентичного донора (мамы) с применением технологии TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ деpleции трансплантата. Выбор такого трансплантационного подхода определялся тем, что при нем не применяют длительную (6 месяцев) иммуносупрессивную терапию. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» выполняли по схеме: ритуксимаб + бортезомиб + тоцилизумаб + абатацепт, и она была завершена через 1 месяц после гаплоидентичной ТГСК. Предполагалось, что донорская иммунная система воспримет трансплантат почки как ткань хозяина и к нему также будет сформирована толерантность.

В связи с отсутствием приема иммуносупрессивных препаратов в течение трех месяцев от момента гаплоидентичной ТГСК для оценки состояния трансплантата почки в августе 2019 г. пациентке проведено обследование в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Данных за отторжение почечного аллотрансплантата (ПАТ) не получено: креатинин крови 120 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 34 мл/мин, антитела к молекулам HLA не выявлены. Учитывая нестандартную клиническую ситуацию и информированное согласие пациентки, выполнена биопсия трансплантата почки, по данным которой признаков отторжения также не выявлено, отмечены умеренный фокальный глобальный гломерулосклероз, артериосклероз, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев (рис. 1).

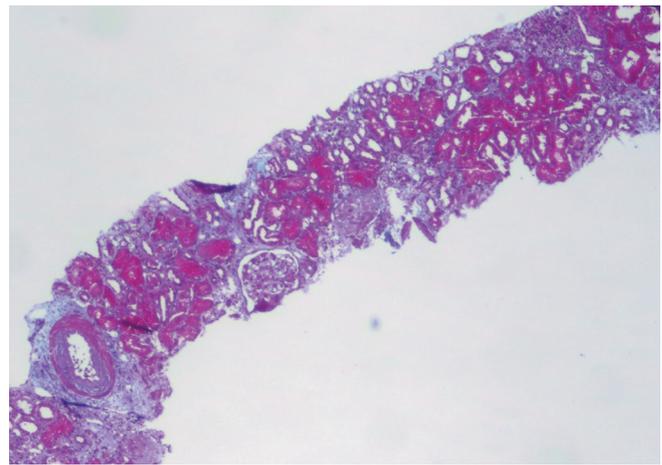


Рис. 1. Микрофотография. Препарат трансплантата почки: фокальный глобальный гломерулосклероз, артериосклероз, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 2–3-й ст.

Fig. 1. Micrograph. Kidney transplant specimen: focal global glomerulosclerosis, arteriosclerosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy grade 2-3

Коллегиально трансплантологами и гематологами принято решение о продолжении наблюдения пациентки без назначения иммуносупрессивной терапии в связи с высоким риском развития рецидива ДВККЛ, а также в связи с высокой вероятностью формирования иммунологической толерантности вследствие функционирования новой донорской иммунной системы.

При повторной контрольной госпитализации в апреле 2021 г.: состояние пациентки удовлетворительное, стабильное. За время госпитализации колебания креатинина в крови в диапазоне 162–178 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 54 мл/мин, суточная протеинурия – 1 г. По результатам ультразвукового исследования данных за дисфункцию трансплантата не получено: размеры трансплантата в пределах нормальных значений – 112 × 49 мм, артериальный кровоток регистрировался во всей почке до капсулы, индексы резистивности 0,56–0,66 (рис. 2).

Учитывая умеренное повышение уровня креатинина крови и протеинурию, пациентке выполнена биопсия трансплантата почки. В гистологическом заключении отмечены хроническое неактивное отторжение, умеренный фиброз интерстиция и атрофия канальцев (рис. 3). Отложение C4d-компонента комплемента в тканях почечного трансплантата по данным иммунофлюоресцентного исследования не выявлено. При исследовании плазмы крови на наличие анти-HLA антител, в том числе донор-специфических, получен отрицательный результат.

Учитывая отсутствие активного отторжения трансплантата почки, противокризисную терапию

пациентке не проводили. В стационаре было проведено консервативное лечение, направленное на улучшение микроциркуляции в ПАТ, отмечено снижение креатинина крови до 150 мкмоль/л. Пациентка выписана с рекомендациями продолжения наблюдения без приема иммуносупрессантов.

При контрольном осмотре в марте 2022 г. пациентка Б. оставалась без иммуносупрессивной терапии, отмечала хорошее самочувствие, высокое качество жизни, была социально адаптирована – работала программистом. Лабораторно: креатинин крови составлял 168 мкмоль/л, мочевины – 13,6 ммоль/л, СКФ – 44 л/мин, суточная протеинурия – 0,86 г/сут. При ультразвуковом исследовании данных за дис-

функцию трансплантата почки получено не было. От проведения биопсии решено воздержаться в связи со стабильными показателями функции трансплантата.

В январе 2023 г. пациентка вызвана на плановый осмотр. Иммуносупрессивные препараты не принимала. Самочувствие было удовлетворительным, продолжала работать. Креатинин крови – 154 мкмоль/л, мочевины – 17 ммоль/л, СКФ – 44 мл/мин, суточная протеинурия – 0,87 г. При исследовании в крови наличия антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости не выявлено. По данным ультразвукового исследования признаков нарушения функции ПАТ не отметили (рис. 4).

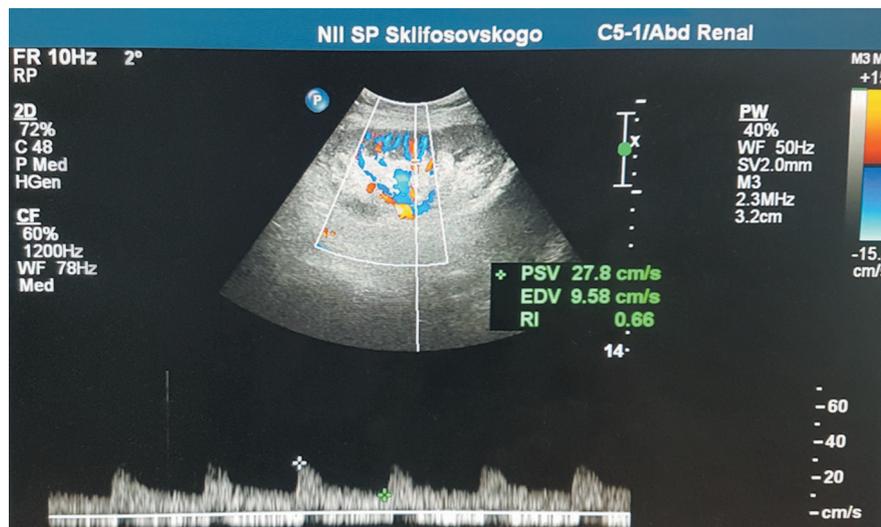


Рис. 2. Ультрасонограмма почечного трансплантата пациентки Б., апрель 2021 г.

Fig. 2. Ultrasonogram of the kidney graft of patient B. April 2021

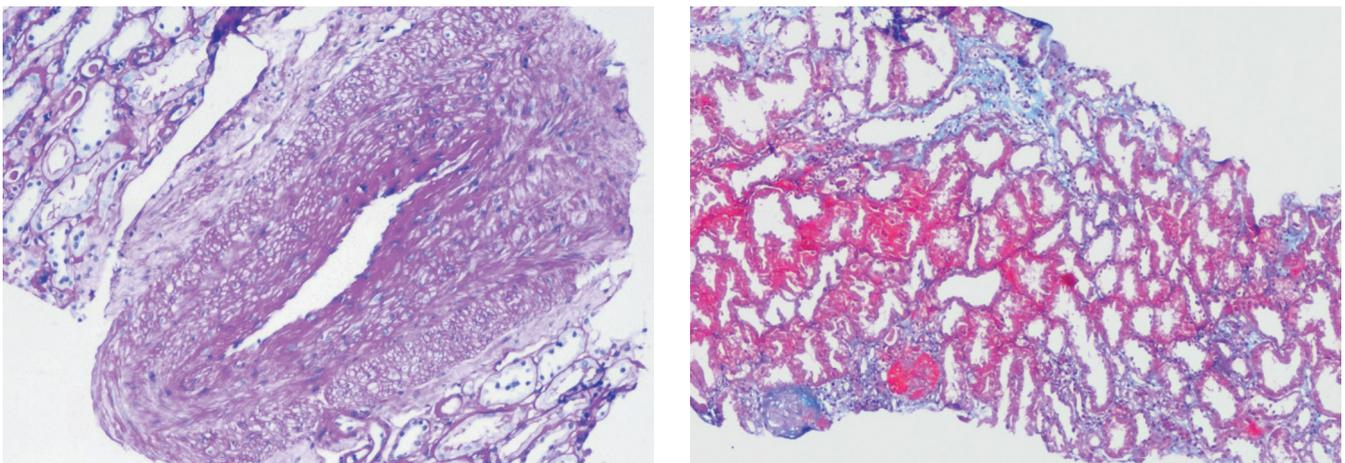


Рис. 3. Микрофотография. Препараты трансплантата почки: а – трансплантационная васкулопатия: утолщение стенок артерии за счет миоинтимальной пролиферации и интимального фиброза, воспалительные клетки в толще интимы; б – фокальный глобальный гломерулосклероз, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев 2-й ст.

Fig. 3. Micrograph. Kidney graft specimens: а – transplant vasculopathy (arterial wall thickening due to myointimal proliferation and intimal fibrosis, inflammatory cells in the intima thickness); б – focal global glomerulosclerosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy grade 2

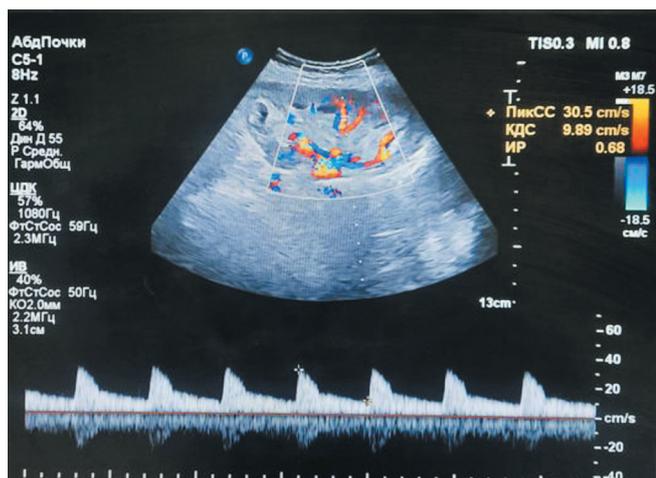


Рис. 4. Ультрасонограмма почечного трансплантата (12 лет после трансплантации почки). Индекс резистентности в сегментарной артерии почечного трансплантата в пределах нормы

Fig. 4. Ultrasonogram of the kidney graft (12 years after kidney transplantation). Resistive index in the segmental artery of the renal graft is within normal range

Таким образом, по полученным данным можно говорить о стабильной удовлетворительной функции почечного трансплантата у пациентки, не получающей иммуносупрессивную терапию более 4 лет. Общий срок функции трансплантата на момент написания статьи составил 12 лет. В течение 4 лет после гаплоидентичной ТГСК, по данным контрольных обследований, сохраняется ПЭТ-негативная ремиссия ПТЛЗ-ДБККЛ на фоне 100% донорского химеризма при отсутствии признаков реакции «трансплантат против хозяина».

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение является уникальным примером развития толерантности к пересаженному солидному органу на фоне формирования полного гемопоэтического донорского химеризма вследствие трансплантации ГСК. Стоит отметить, что подход, в котором отмечалось развитие иммунологической толерантности при использовании аллогенной ТГСК при трансплантации солидных органов, рассматривается как наиболее перспективное направление, позволяющее отказаться от иммуносупрессивной терапии. Так, были опубликованы результаты трех пилотных исследований по индукции толерантности к почечным аллотрансплантатам от живых доноров, выполненных в Стэнфордской, Северо-Западной и Массачусетской больницах общего профиля [14, 15]. Пациентам проводили сочетанную трансплантацию почки и костного мозга от HLA-несовместимого донора. На этапах подготовки к трансплантации все испытуемые получали немиелоаблативное кондиционирование. У пациентов до-

бывались развития стабильного химеризма в 38,5% случаев, транзиторного химеризма – в 26% случаев, что в 63% случаев позволило полностью отказаться от иммуносупрессивной терапии. Несмотря на хорошее приживление почечного трансплантата, такой подход крайне ограничен из-за высокого риска развития реакции «трансплантат против хозяина» [12, 14, 15].

Уникальность представленного нами случая развития толерантности к аллотрансплантату почки обусловлена рядом существенных отличий от описанных в литературе стратегий индукции гемопоэтического химеризма. Осложнением длительной иммуносупрессивной терапии у пациентки явилось развитие агрессивной В-клеточной лимфомы через шесть лет после трансплантации почки. Лечение посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания включало в себя первый и повторный этапы программной химиотерапии и в последующем – трансплантацию аллогенных ГСК от родственного гаплоидентичного донора. Мы можем предположить, что формирование иммунологической толерантности к аллотрансплантату почки, скорее всего, обусловлено тем, что клетки донорской иммунной системы в процессе приживления и экспансии воспринимали почечный трансплантат как ткань хозяина по универсальному механизму. Так как для донорской иммунной системы все антигены в организме реципиента чужие, то донорские аллореактивные Т-клетки были рестриктированы и в отношении аллотрансплантата почки.

Таким образом, вследствие того что после трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток была индуцирована иммунологическая толерантность не только ко всем тканям хозяина, но и к ткани, функционирующей в организме реципиента почки от другого донора, необходимости в пожизненном приеме иммуносупрессивных препаратов не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение представляет собой единственный в нашей практике успешный случай формирования иммунологической толерантности, позволяющей пациентке с трансплантированной почкой обходиться без иммуносупрессивной терапии более 4 лет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Willekens B, Wens I, Wouters K, Cras P, Cools N. Safety and immunological proof-of-concept following treatment with tolerance-inducing cell products in patients

- with autoimmune diseases or receiving organ transplantation: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Autoimmun Rev*. 2021 Aug; 20 (8): 102873. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102873. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34119672.
2. Sykes M, Sachs DH. Mixed chimerism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001 May 29; 356 (1409): 707–726. doi: 10.1098/rstb.2001.0853. PMID: 11375074; PMCID: PMC1088458.
 3. Owen RD. Immunogenetic Consequences of Vascular Anastomoses Between Bovine Twins. *Science*. 1945 Oct 19; 102 (2651): 400–401. doi: 10.1126/science.102.2651.400. PMID: 17755278.
 4. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*. 1953 Oct 3; 172 (4379): 603–606. doi: 10.1038/172603a0. PMID: 13099277.
 5. Spitzer TR, Delmonico F, Tolkoff-Rubin N, McAfee S, Sackstein R, Saidman S et al. Combined histocompatibility leukocyte antigen-matched donor bone marrow and renal transplantation for multiple myeloma with end stage renal disease: the induction of allograft tolerance through mixed lymphohematopoietic chimerism. *Transplantation*. 1999 Aug 27; 68 (4): 480–484. doi: 10.1097/00007890-199908270-00006. PMID: 10480403.
 6. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, Tolkoff-Rubin N, Suthanthiran M, Saidman SL et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med*. 2008 Jan 24; 358 (4): 353–361. doi: 10.1056/NEJMoa071074. PMID: 18216355; PMCID: PMC2819046.
 7. Ciancio G, Burke GW, Garcia-Morales R, Suzart K, Rosen A, Ricordi C et al. Effect of living-related donor bone marrow infusion on chimerism and in vitro immunoregulatory activity in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2002 Aug 27; 74 (4): 488–496. doi: 10.1097/00007890-200208270-00010. PMID: 12352907.
 8. Хубутия МИШ, Гуляев ВА, Хватов ВБ, Леманев ВЛ, Кабанова СА, Новрузбеков МС и др. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов. *Трансплантология*. 2017; 9 (3): 211–225. *Khubutiya MSh, Gulyaev VA, Khvatov VB, Lemenev VL, Kabanova SA, Novruzbekov MS et al.* Immunological tolerance in organ transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2017; 9 (3): 211–225. (in Russ). doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-211-225.
 9. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. *Нефрология*. 2016; 20 (6): 33–41. *Vatazin AV, Kil'dyushevskiy AV, Fedulkina VA, Fayenko AP.* Mekhanizmy ottozheniya pochechnogo allotransplantata i immunologicheskaya tolerantnost'. *Nefrologiya*. 2016; 20 (6): 33–41. (in Russ).
 10. Manilay JO, Pearson DA, Sergio JJ, Swenson KG, Sykes M. Intrathymic deletion of alloreactive T cells in mixed bone marrow chimeras prepared with a non-myeloablative conditioning regimen. *Transplantation*. 1998 Jul 15; 66 (1): 96–102. doi: 10.1097/00007890-199807150-00015. PMID: 9679828.
 11. Bluestone JA, Anderson M. Tolerance in the Age of Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17; 383 (12): 1156–1166. doi: 10.1056/NEJMra1911109. PMID: 32937048; PMCID: PMC7534289.
 12. Ezekian B, Schroder PM, Freischlag K, Yoon J, Kwun J, Knechtle SJ. Contemporary Strategies and Barriers to Transplantation Tolerance. *Transplantation*. 2018 Aug; 102 (8): 1213–1222. doi: 10.1097/TP.0000000000002242. PMID: 29757903; PMCID: PMC6059978.
 13. Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Jan; 31 (1): 47–54. doi: 10.1016/j.tre.2016.10.004. Epub 2016 Oct 10. PMID: 28126347.
 14. Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, Zorn E et al. Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant*. 2014 Jul; 14 (7): 1599–1611. doi: 10.1111/ajt.12731. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24903438; PMCID: PMC4228952.
 15. Oura T, Cosimi AB, Kawai T. Chimerism-based tolerance in organ transplantation: preclinical and clinical studies. *Clin Exp Immunol*. 2017 Aug; 189 (2): 190–196. doi: 10.1111/cei.12969. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28369830; PMCID: PMC5508349.

Статья поступила в редакцию 29.05.2023 г.
The article was submitted to the journal on 29.05.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-80-85

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВА α ГУС ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

С.В. Попов^{1, 2}, А.М. Есаян⁴, Р.Г. Гусейнов^{1, 3}, И.Н. Орлов¹, Е.В. Ломоносова¹, В.В. Перепелица¹, О.А. Воробьева⁵, А.В. Садовникова¹, Т.А. Лелявина^{1, 6}

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

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

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

⁵ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное системное заболевание, которое воспроизводится в виде стихийной активации альтернативного пути системы комплемента и выражается в виде системной тромботической микроангиопатии (ТМА). Классическую триаду симптомов аГУС составляют гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек (ОПП). На данный момент диагноз аГУС относится к числу диагнозов исключений и не имеет патогномичных признаков. Он устанавливается на основе клинической картины заболевания после исключения других форм ТМА, как первичных, так и вторичных. **Цель:** повысить информированность врачей об орфанном заболевании, о методах диагностики и лечения аГУС на клиническом примере. **Заключение.** Крайне важна как можно более ранняя идентификация диагноза аГУС, так как своевременно начатая таргетная терапия позволяет значительно улучшить или полностью восстановить функцию пораженного органа.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, трансплантация почки, экулизумаб, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

CLINICAL CASE OF RECURRENT α HUS AFTER ALLOGENEIC CADAVERIC KIDNEY TRANSPLANTATION

S.V. Popov^{1, 2}, A.M. Esayan⁴, R.G. Guseynov^{1, 3}, I.N. Orlov¹, E.V. Lomonosova¹, V.V. Perepelitsa¹, O.A. Vorobyeva⁵, A.V. Sadovnikova¹, T.A. Lelyavina^{1, 6}

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

² Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

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

⁴ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Introduction. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a systemic orphan disease that reproduces as an uncontrolled activation of the alternative pathway of the complement system and is expressed as systemic thrombotic microangiopathy (TMA). The classical triad of aHUS symptoms are hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury (AKI). Currently, diagnosis of aHUS is a diagnosis of exclusion and has no pathognomonic features. It is established based on the clinical presentation of the disease after excluding other forms of TMA,

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

both primary and secondary. **Objective:** to increase physicians' awareness of this rare disease, the diagnosis and treatment of aHUS using a clinical case study. **Conclusion.** Early diagnosis of aHUS is extremely important, as timely targeted therapy can significantly improve or completely restore the functions of the affected organ.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, kidney transplantation, eculizumab, hemolytic anemia, thrombocytopenia.

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание, основу которого составляет избыток активации системы комплемента, ведущий к массивному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия – ТМА) [1–3]. Распространенность заболевания в России точно не установлена, но сопоставима с таковой в Европе (1,5–1,8 случая на 1 млн населения) и США (около 2 случаев на 1 млн). Заболеваемость оценивается как 0,2–0,5 случая на 1 млн населения в год [5]. Клиническое течение заболевания характеризуется значительным полиморфизмом симптомов, однако классической является триада симптомов – неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое почечное повреждение [1, 3]. Генерализованный характер ТМА при аГУС обуславливает развитие экстраренальных признаков болезни, связанных с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта. Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют более одного экстраренального признака [1, 3].

Большинство пациентов с аГУС имеют в основе наследственную и/или приобретенную аномалию комплемента, которая приводит к нарушению регуляции активности его альтернативного пути на поверхности эндотелия. Однако для развития синдрома у предрасположенных лиц необходимо воздействие комплемент-активирующих факторов (триггеров). Наиболее распространенными из них являются инфекции, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, беременность и роды, трансплантация костного мозга и солидных органов, некоторые лекарственные препараты [1–4, 6]. Ниже приводится клинический случай развития клинико-лабораторных проявлений тромботической микроангиопатии (ТМА) после перенесенной аллогенной трансплантации трупной почки (АТП).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка И., 27 лет, амбулаторная карта № 126734. С 2016 года регистрировалась протеинурия до 1 г/сут с «пустым» мочевым осадком, эпизоды повышения цифр артериального давления.

Трактовалась как хронический гломерулонефрит. От выполнения нефробиопсии пациентка категорически отказывалась, патогенетическую терапию не получала. Функция почек прогрессивно снижалась, появилась и постепенно нарастала анемия. Обращало на себя внимание злокачественное течение артериальной гипертензии, резистентной к многокомпонентной антигипертензивной терапии. На протяжении всего периода наблюдения уровень тромбоцитов оставался в пределах референтных значений, анемия расценивалась как проявление хронической болезни почек. В январе 2022 года в связи с критически высокой азотемией, развитием анасарки экстренно начата заместительная почечная терапия методом гемодиализа.

В ходе наблюдения в диализном центре достигнуты целевые уровни гемоглобина, уровень тромбоцитов сохранялся в пределах референтных значений, сохранялся злокачественный характер артериальной гипертензии на фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии, адекватного объема ультрафильтрации.

*26.07.2022 года выполнена операция аллотрансплантации почки от посмертного иммуносовместимого донора. Периоперационная кровопотеря оценивалась в 700 мл. Функция трансплантата отсроченная. Ранний послеоперационный период осложнился развитием рефлюкс-пиелонефрита трансплантата, ассоциированного с ростом *Pseudomonas aeruginosa*, а также формированием гематомы ложа трансплантата. Лабораторно отмечалась анемия тяжелой степени – Hb 59 г/л Ht 19%; тромбоцитопения до $108 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитоз $31 \times 10^9/\text{л}$; СРБ 71 мг/л, прокальцитонин 14 нг/мл; азотемия по креатинину 433 мкмоль/л, по мочеvine 42 ммоль/л. Удален стент мочеточника трансплантата, начата антибактериальная терапия согласно чувствительности. С целью снижения иммуносупрессии уменьшена доза мофетила микофенолата до 1 г/сут, снижена концентрация такролимуса в сыворотке до минимально допустимого – 6 нг/мл, постепенно снижена доза глюкокортикостероидов (преднизолон) до 5 мг в сутки.*

На фоне проводимой терапии – положительный клинико-лабораторный эффект в виде нормализации температуры тела, снижения провоспалительных лабораторных маркеров, нарастания уровня тромбоцитов до $330 \times 10^9/\text{л}$, снижения азотемии по кре-

атинину до 260 мкмоль/л, мочевины до 10 ммоль/л. По данным УЗИ: гематома ложа трансплантата сохраняется в прежнем объеме, организуется согласно срокам. 30.09.2022 года пациентка выписана для амбулаторного наблюдения, иммуносупрессивная терапия в объеме: такролимус, с целевыми значениями концентрации в сыворотке 8–12 нг/мл, преднизолон 10 мг в сутки, микофенолата мофетил 1500 мг в сутки.

03.10.2022 года выполнен плановый лабораторный контроль: гемоглобин 86 г/л, тромбоциты 462×10^9 /л, азотемия по креатинину 485 мкмоль/л, по мочевины 19 ммоль/л. Состояние пациентки расценено как острое отторжение трансплантата (клеточное?). С целью купирования острого отторжения инициирована пульс-терапия преднизолоном *ex juvantis*. 04.10.2022 года выполнена диагностическая биопсия трансплантата.

06.10.2022 года возникла фебрильная лихорадка до 39 °С, лабораторно – нарастание провоспалительных маркеров, бактериологическое исследование крови от 06.10.22 – рост *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы полирезистентные. По результатам МРТ органов малого таза: по задней поверхности почки, с распространением на нижне-переднюю поверхность почки подкапсулярная хроническая гематома неоднородной структуры, ~размерами (верт. × фронт. × саг.) 10,9 × 7,4 × 3,4 см (прежние размеры 11,7 × 8,2 × 5,0 см от 06.08.2022, 9,4 × 8,81 × 5,72 см от 03.08.2022); в проекции верхнего полюса почки по латеральной поверхности определяется клиновидная зона ~размерами 3,2 × 2,8 см; аналогичная зона прослеживается в нижнем полюсе почки ~размерами 1,5 × 0,8 см – более вероятно

зоны инфаркта; по ходу левых подвздошных сосудов, в левых отделах малого таза сохраняются хронические гематомы, максимальными размерами 8,0 × 2,0 см. Состояние пациентки расценено как сепсис на фоне иммуносупрессивной терапии, в качестве источника инфекции расценена подкапсулярная гематома трансплантата. 07.10.2022 года выполнена трансплантатэктомия, ревизия и санация ложа трансплантата, отменена иммуносупрессивная терапия, назначена комбинированная антибактериальная терапия. На фоне проведенного лечения состояние пациентки с положительной динамикой в виде снижения уровня провоспалительных маркеров (СРБ, ПКТ), в бактериальном исследовании крови от 11.10.2022 года роста нет, однако сохранялись эпизоды фебрильной лихорадки, обращала на себя внимание анемия тяжелой степени, панцитопения. Продолжалась антибактериальная терапия, выполнялись гемотрансфузии ЭР-взвеси.

10.10.2022 года получен результат гистологического заключения материала биопсии почечного трансплантата: «Выполнено стандартное исследование биопсии почечного трансплантата: светоптический методом на парафиновых срезах с использованием окрасок гематоксилином-эозином, PAS-реакции, окраски трихромом по Массону, импрегнации солями серебра по Джонсу; иммунофлюоресцентным методом на свежемороженых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибрину, легким цепям kappa и lambda; иммуногистохимическим иммунопероксидазным методом с использованием антител к C4d-компоненту системы комплемента и Polyoma-SV40. Выявлены диффузный тяжелый тубулит с острым

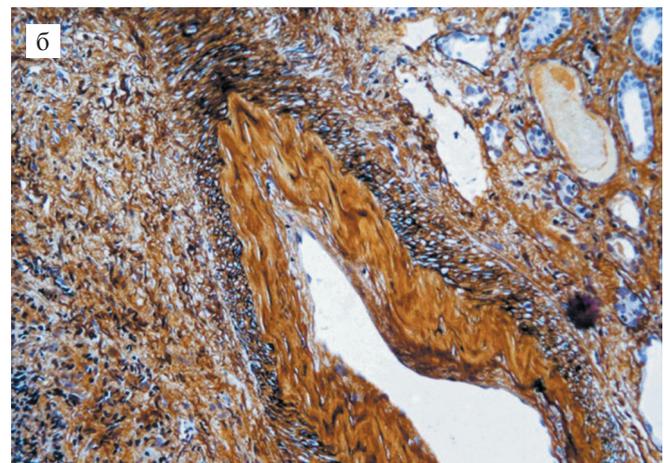
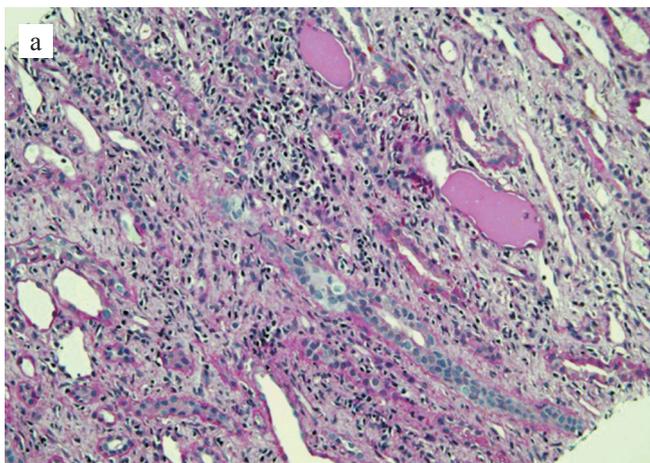


Рис. 1. Световая микроскопия. Острое Т-клеточное отторжение: а – тяжелый тубулит (t3) и выраженная интерстициальная инфильтрация (i3), окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$; б – слабовыраженный эндартериит с единичными субэндотелиальными лимфоцитами (v1), импрегнация солями серебра по Джонсу, $\times 200$

Fig. 1. Light microscopy. Acute T cell-mediated rejection: a – severe tubulitis (t3) and pronounced interstitial infiltration (i3), H&E stain, $\times 200$; б – mild endarteritis with single subendothelial lymphocytes (v1), Jones' methenamine silver stain, $\times 200$

канальцевым некрозом и густая интерстициальная инфильтрация, представленная лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными лейкоцитами и единичными эозинофильными лейкоцитами (рис. 1, а). В срезе единственной представленной артерии среднего калибра определялся слабовыраженный эндартериит в виде незначительного субэндотелиального отека и немногочисленных субэндотелиальных лимфоцитов (рис. 1, б). Отмечено очаговое резкое утолщение стенок отдельных артериол и артерий мелкого калибра за счет выраженного субэндотелиального отека, с субтотальной обтурацией их просвета (рис. 2). Клубочки без патологии. Признаков хронизации нет, а именно гломерулосклероза, тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза. Иммунофлюоресцентное и иммуногистохимическое исследования не выявили специфической экспрессии.

По результатам исследования вынесено гистологическое заключение о сочетанном поражении ткани трансплантата:

- 1) острое Т-клеточное отторжение, Banff II-A, с незначительным эндартериитом (v1), выраженным тубулитом (t3), выраженной интерстициальной инфильтрацией (i3); острым канальцевым некрозом; без признаков хронизации;
- 2) очаговая острая обтурирующая микроангиопатия трансплантата (очаговая ТМА) с фокальным резким субэндотелиальным отеком и субтотальной обтурацией просветов отдельных артериол.

К гистологическому заключению патологом был сделан комментарий с диагностическим суждением о том, что, учитывая неverified первичное заболевание почек с утратой функции в молодом возрасте, анамнез высокой АГ и гистологическую картину очаговой ТМА, возможно первичное заболевание из группы аГУС и его рецидив в трансплантате.

Учитывая гистологическое заключение и высказанное патологом в комментариях к нему предположение об аГУС как основной причине утраты функции собственной почки, а также тот факт, что аГУС является, по сути, диагнозом исключения, пациентка была дообследована в рамках дифференциального диагноза ТМА. Отмечалось незначительное повышение уровня ЛДГ до 308 Ед/л, прицельно исследована структура популяции эритроцитов, выявлен шизоцитоз 1–2%. Непрямая реакция Кумбса отрицательная. Выполнен ИФА на шига-токсин – отрицательно. Выполнялась диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) – результаты тестов на антинуклеарный фактор, антитела к бета-2 гликопротеиду, антитела к кардиолипину Ig M/Ig G отрицательные, что снижает вероятность наличия первичного и вторичного АФС. Выполнялось исследование системы комплемента – уровень С3 незначительно ниже референтных значений, С4 в пределах референтных значений; выполнялась диагностика ADAMTS-13 в плазме – 75,7%, что исключает диагноз «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура»; антитела к фактору Н 2,6 Ед/мл ($N < 32$),

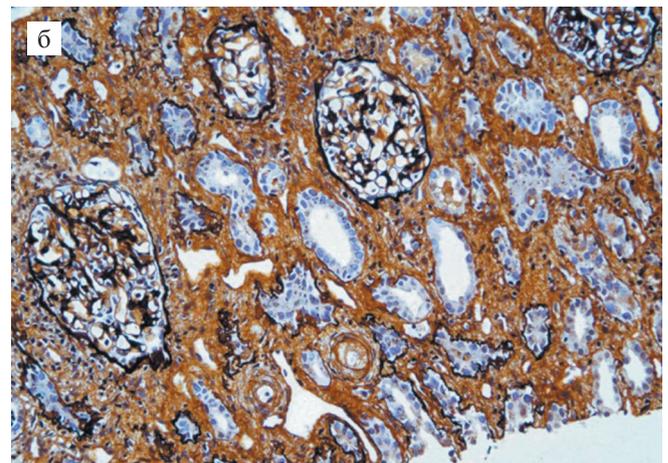
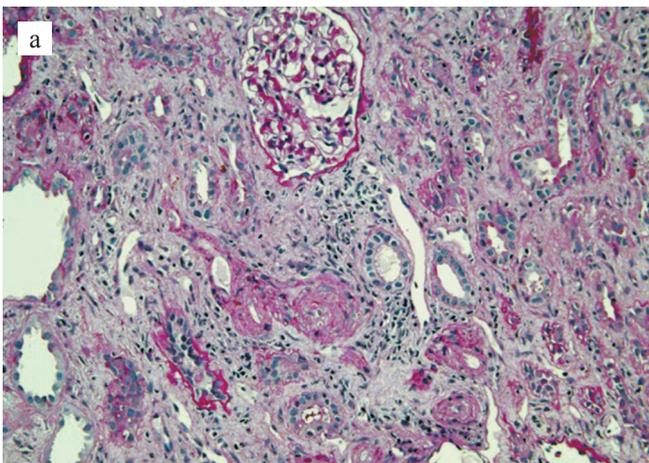


Рис. 2. Световая микроскопия. Очаговая острая обтурирующая микроангиопатия: а – в срезе представлены три артериолы: две из них с резким субэндотелиальным отеком стенки и обтурацией просветов, третья артериола интактна, PAS-реакция, $\times 200$; б – в срезе представлены две артериолы: одна с выраженным субэндотелиальным отеком и резким сужением просвета, вторая интактна, импрегнация солями серебра по Джонсу, $\times 200$

Fig. 2. Light microscopy. Focal acute occlusive microangiopathy: а – the slice shows three arterioles: two of them with severe subendothelial edema of the wall and lumen narrowing, the third arteriole is intact, PAS reaction, $\times 200$; б – the slice shows two arterioles: one of them with pronounced subendothelial edema and severe lumen narrowing, the second one is intact, Jones' methenamine silver stain, $\times 200$

что снижает вероятность приобретенного (антительного варианта) аГУС.

В ноябре 2022 года в клинической картине на первый план выступила неврологическая симптоматика – на фоне относительного благополучия появились эпизоды генерализованных судорог.

02.11.2022 года пациентке выполнена МРТ головного мозга, картина:

- подострой субдуральной гематомы в левой теменной области на фоне субарахноидального кровоизлияния, достоверно нельзя исключить присоединение воспалительных изменений по типу менингоэнцефалита;
- правосторонней срединной дислокации.

Выполнена люмбальная пункция: получено 4 мл спинномозговой жидкости мутно-розового цвета. Ликвор вытекал под повышенным давлением 90 капель в минуту. Цитологическое исследование ликвора: цвет – розовый, мутный, цитоз $4,7 \times 10^6/\text{л}$, эритроциты в большом количестве, белок ликвора – 0,3 г/л. Исключен инфекционный генез судорожного синдрома.

Начата противосудорожная терапия препаратом левитирацетам в дозе 1000 мг в сутки с постепенным увеличением дозы до 1500 мг в сутки. На фоне монотерапии сохранялись судорожные эпизоды до 10 раз за 24 часа, к терапии добавлен фенобарбитал 0,3 г в сутки. При повторении эпилептических приступов с целью купирования вводился раствор тиопентала натрия.

Длительное время клинически превалировала неврологическая симптоматика – серии судорожных приступов ежедневно, до 6–7 эпизодов в сутки, на фоне базисной противосудорожной терапии. Купировались введением раствора тиопентала натрия в больших дозах.

Лабораторно обращали на себя внимание сохраняющаяся анемия, коагулопатия, тромбоцитопения. Проводилась гемокомпонентная терапия – трансфузии ЭР-взвеси, криопреципитата, свежезамороженной плазмы.

Учитывая анамнез заболевания (неверифицированный гломерулонефрит, злокачественная артериальная гипертензия, триада ТМА после трансплантации почки), исключение возможных других первичных (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, STEC-гемолитико-уремический синдром) и вторичных ТМА, состояние пациентки расценено как рецидив аГУС после перенесенной трансплантации почки.

В связи с тем что предполагаемая польза от проведения таргетной терапии аГУС превышала риск от возможных побочных явлений, было принято решение о начале лечения препаратом Элизария (Экулизумаб) по схеме: 900 мг в/в 4 недели, на 5-й не-

деле – 1200 мг, в последующем – 1200 мг в/в 1 раз в 2 недели, на фоне антибактериальной профилактики менингококковой инфекции, вплоть до появления возможности вакцинации.

С 23.11.2022 года начата таргетная терапия. На фоне терапии, уже после первого введения, отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика в виде улучшения общего состояния, регресса генерализованных судорожных приступов – тонические и клонические судороги купированы полностью на фоне снижения дозы базисной противосудорожной терапии, снизилась выраженность артериальной гипертензии; лабораторно – повышение уровня тромбоцитов (до $286 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобина (до 93 г/л), снижение уровня ЛДГ (до 196 Ед/л).

Пациентка выписана 27.12.2022 года для продолжения таргетной терапии и проведения сеансов заместительной почечной терапии амбулаторно в диализном центре. Запланировано выполнение генетического скрининга панели заболевания «Атипичный гемолитико-уремический синдром» с целью определения необходимой длительности таргетной терапии и прогноза заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном наблюдении имеет место анамнез злокачественной артериальной гипертензии и неверифицированное заболевание, приведшее к терминальной стадии хронической болезни почек. Симптомы, характерные для аГУС – анемия, снижение уровня тромбоцитов и острое почечное повреждение трансплантата, – развились у пациентки в раннем послеоперационном периоде. Однако неспецифичные симптомы были расценены как последствия кровопотери значимого объема во время операции, с последующим формированием гематомы ложа трансплантата и отсроченной функцией трансплантата. Обсуждение диагноза ТМА стало возможным в первую очередь благодаря результатам морфологического исследования ткани трансплантата и было затруднено на фоне развития послеоперационных осложнений и текущего септического состояния. Данное наблюдение иллюстрирует сложность диагностики аГУС, а также вероятность благоприятного исхода при условии своевременно установленного диагноза и незамедлительного начала адекватной терапии. Особенностью таргетной терапии Экулизумабом является возможность улучшения функции вовлеченного органа или полного регресса органических поражений, в данном примере – головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы тема диагностики и лечения аГУС активно обсуждается в медицинском сообществе и широко распространена в специальной

литературе. Однако несмотря на простейшие и базисные клинические признаки – тромбоцитопения и гемолитическая анемия, диагностика аГУС все еще представляется трудной в связи с отсутствием патогномичных признаков и является диагнозом исключения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009 Apr; 24 (4): 687–696. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1.
2. Barbour T, Johnson S, Cohny S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jul; 27 (7): 2673–2685. doi: 10.1093/ndt/gfs279.
3. Fakhouri F, Zuber J, Fromeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017 Aug 12; 390 (10095): 681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
4. Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, Patzer L, Budde K et al. Epidemiological Approach to Identifying Genetic Predispositions for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Human Genetics.* 2010 Jan; 74 (1): 17–26. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00554.x>.
5. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, Barbet C, Karras A, Makdassi R et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jan; 63 (1): 40–48. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.011.
6. Stea ED, Skerka C, Accetturo M, Pesce F, Wiech T, Hartman A et al. Case report: Novel FHR2 variants in atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A case study of a translational medicine approach in renal transplantation. *Front Immunol.* 2022 Nov 14; 13: 1008294. doi: 10.3389/fimmu.2022.1008294.
7. Tang ZC, Hui H, Shi C, Chen X. New findings in preventing recurrence and improving renal function in AHUS patients after renal transplantation treated with eculizumab: a systemic review and meta-analyses. *Ren Fail.* 2023 Dec; 45 (1): 2231264. doi: 10.1080/0886022X.2023.2231264.

*Статья поступила в редакцию 28.04.2023 г.
The article was submitted to the journal on 28.04.2023*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-86-95

МИЕЛОИДНАЯ САРКОМА ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА В ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКЕ

Н.А. Чичагова^{1, 2}, Д.В. Гоголев^{1, 2}, Д.О. Кузьмин^{1, 2}, А.Н. Ананьев^{1, 2}, А.А. Кутенков^{1, 2},
А.А. Галкин¹, Т.Б. Капитульская¹, Д.Д. Федотова¹, И.В. Ульянкина^{1, 2}, О.Н. Резник^{1, 2},
С.Ф. Багненко¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из главных причин неблагоприятных исходов у реципиентов солидных органов в отдаленные сроки после трансплантации. Локализация ЗНО в трансплантированном органе может стать причиной утраты его функции. Среди причин поздней потери трансплантата почки злокачественные новообразования занимают одну из лидирующих позиций, после хронической дисфункции трансплантата и инфекций. Заболеваемость различными типами злокачественных новообразований различается в зависимости от трансплантированного органа. Знание этиологии, патогенеза, особенностей диагностики и лечения злокачественных новообразований у реципиентов трансплантатов солидных органов – значимая часть скрининга на любой стадии посттрансплантационного периода. Несвоевременная диагностика злокачественных новообразований пересаженной почки в условиях разобщения этапности лечения и наблюдения не только приводит к утрате трансплантата, но и ставит под угрозу жизнь реципиентов. **Описание клинического случая.** Пациентка 29 лет. В анамнезе: IgA-нефропатия с исходом в нефросклероз. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) программным гемодиализом с марта 2019 г. Трансплантация почки от посмертного донора на правые наружные подвздошные сосуды от 13.03.2019 г. Функция трансплантата немедленная. В октябре 2020 г. впервые выявлено новообразование трансплантированной почки. В ноябре 2021 г. экстренно выполнена нефрэктомия трансплантата по жизненным показаниям. Проводилась антибактериальная, противогрибковая терапия. Получены результаты морфологического исследования удаленного почечного трансплантата с иммуногистохимией (ИГХ). Структура и фенотип опухоли соответствуют миелоидной саркоме. Трепанобиопсия: нормоклеточный костный мозг. **Заключение.** У пациентки 29 лет была диагностирована миелоидная саркома трансплантата почки с развитием паранеопластического синдрома, явлений полиорганной недостаточности. В настоящее время пациентка получает ЗПТ программным гемодиализом в плановом порядке. Пациенты с трансплантированными органами нуждаются в курации с привлечением мультидисциплинарной команды профильных и узкоспециализированных специалистов с учетом коморбидного статуса и особенностей течения основного заболевания.

Ключевые слова: миелоидная саркома, трансплантация почки, хроническая болезнь почек, иммуногистохимия, патоморфология, онкогематология.

Для корреспонденции: Чичагова Надежда Андреевна. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел. (904) 642-15-37. E-mail: nadya_ye@mail.ru

Corresponding author: Nadezhda Chichagov. Address: 6-8, Leva Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation. Phone: (904) 642-15-37. E-mail: nadya_ye@mail.ru

DONOR-DERIVED MYELOID SARCOMA IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT: CLINICAL CASE STUDY AND RELEVANCE OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THERAPY AND DIAGNOSIS

N.A. Chichagova^{1, 2}, D.V. Gogolev^{1, 2}, D.O. Kuzmin^{1, 2}, A.N. Ananyev^{1, 2}, A.A. Kutenkov^{1, 2}, A.A. Galkin¹, T.B. Kapitulsкая¹, D.D. Fedotova¹, I.V. Ulyankina^{1, 2}, O.N. Reznik^{1, 2}, S.F. Bagnenko¹

¹ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Background. Malignant tumors are one of the main causes of unfavorable outcomes in solid organ transplant recipients in the long term after transplantation. Localization of these tumors in a transplanted organ may cause loss of graft function. After chronic graft dysfunction and infections, malignant neoplasms come next as one of the leading causes of late kidney graft loss. The incidence of different types of malignancies varies according to the transplanted organ. Knowledge of etiology, pathogenesis, peculiarities of diagnosis and treatment of malignant tumors in solid organ transplant recipients is a significant part of screening at any stage of post-transplant period. Late diagnosis of malignancies in a transplanted kidney amidst disconnected stages of treatment and follow-up leads not only to graft loss, but also jeopardizes the life of recipients. **Clinical case description.** The patient is a 29-year-old female. History: IgA nephropathy with nephrosclerosis. Renal replacement therapy (RRT) with long-term hemodialysis since March 2019. Kidney transplantation from a deceased donor to the right external iliac vessels on March 13, 2019. Graft function is immediate. In October 2020, a tumor in the transplanted kidney was detected for the first time. In November 2021, an emergency graft nephrectomy was performed for health reasons. Antibacterial, antifungal therapy was carried out. Results of morphological study of the removed renal graft with immunohistochemistry (IHC) were obtained. The structure and phenotype of the tumor are consistent with myeloid sarcoma. Trepine biopsy: normocellular bone marrow. **Conclusion.** The 29-year-old patient was diagnosed with donor-derived myeloid sarcoma in her kidney transplant with the development of paraneoplastic syndrome and multi-organ failure. Currently, the patient is receiving RRT by long-term scheduled hemodialysis. Organ recipients need to be managed by a multidisciplinary team of specialized and highly specialized specialists, taking into account comorbid status and features of the course of the underlying disease.

Keywords: myeloid sarcoma, kidney transplantation, chronic kidney disease, immunohistochemistry, pathomorphology, oncohematology.

ВВЕДЕНИЕ

Среди причин поздней потери трансплантата почки злокачественные новообразования занимают одну из лидирующих позиций, после хронической дисфункции трансплантата и инфекций, и составляют примерно 10% [1]. Чаще всего речь идет о посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваниях и онкологических заболеваниях почек, однако, безусловно, не исключены и другие локализации опухоли [2]. Риск канцерогенеза у реципиентов трансплантата значительно выше, чем у населения в целом, в связи утратой иммунологического надзора за появлением и размножением атипичных клеток на фоне приема медикаментозной иммуносупрессии. Считается, что посттрансплантационные злокачественные новообразования развиваются по трем механизмам: развитие *de novo*, передача от донора и рецидив предтрансплантационных злокачественных новообразований у реципиента. Хотя немеланомный рак кожи, саркома Капоши, посттрансплантационное

лимфопролиферативное заболевание, аногенитальный рак и рак легких являются злокачественными новообразованиями, которые, как полагают, возникают *de novo*, злокачественная меланома и рак, возникающий в почечном аллотрансплантате, часто связаны с донором [3]. Немеланомный рак кожи, рак губы, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания и рак анального канала имеют наибольшую распространенность в популяции реципиентов органов. Заболеваемость различными типами злокачественных новообразований различается в зависимости от трансплантированного органа [4].

Развитие миелоидной саркомы у пациентов после трансплантации почки встречается очень редко, в мировой литературе описано всего несколько случаев [5–10].

Миелоидная саркома (экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлором) – опухоль, состоящая из миелоидных клеток-предшественниц, возникающая в любом месте,

отличном от костного мозга (наиболее часто в коже, лимфатических узлах, желудочно-кишечном тракте, костях, мягких тканях и яичках). Миелоидная саркома может развиваться *de novo*, предшествуя острому миелоидному лейкозу (ОМЛ), параллельно развитию ОМЛ или манифестировать в качестве бластной трансформации миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания. Диагноз устанавливается на основании биопсии опухолевого образования и использования в дальнейшем цитохимических и иммуногистохимических методов. Саркома в общей популяции встречается у 2,5–9,11% больных ОМЛ [11]. Изолированная миелосаркома, без поражения костного мозга, встречается крайне редко (менее 1% случаев) [12]. Частота неправильной диагностики составляет 75%, а при использовании ИГХ – 25–47% [13–15].

Стоит отметить, что традиционный цитогенетический анализ при миелоидной саркоме проводится редко, так как на момент постановки диагноза ее часто принимают за солидную опухоль, а образцы, подходящие для цитогенетического анализа, не собираются. Большинство данных о геномных аномалиях получено из отчетов об отдельных случаях и кариотипирования соответствующего костного мозга, тогда как образцы миелоидной саркомы были протестированы на наличие целевых аномалий с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [16]. Сообщается о полном соответствии между FISH и обычными цитогенетическими результатами только у 71% поддающихся оценке пациентов [17]. Это говорит о том, что традиционные цитогенетические исследования как костного мозга, так и бластов периферической крови (если они есть), а также FISH-анализ клеток миелоидной саркомы дополняют друг друга и должны проводиться в клинических условиях. При изолированной миелоидной саркоме рекомендуется провести FISH или обычный цитогенетический анализ свежеполученных клеток саркомы [18].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 29 лет с длительным анамнезом IgA-нефропатии с исходом в нефросклероз, потребовавшей начала ЗПТ программным гемодиализом с марта 2019 г.

В трансплантационном центре Сибирского федерального округа выполнена трансплантация почки от посмертного донора на правые наружные подвздошные сосуды от 13.03.2019 г. Функция трансплантата немедленная. Индукционная терапия представлена базиликсимабом, метилпреднизолоном. В послеоперационном периоде назначена иммуносупрессивная терапия циклоспорином, микофеноловой кислотой, метилпреднизолоном. Пациентка была выписана на амбулаторный этап по месту жительства – в Дальневосточный федеральный округ,

где наблюдалась нефрологом. Периодичность обследований и их объем по месту жительства неизвестны. Связь со специалистами центра, где выполнялась трансплантация, пациенткой не поддерживалась. Данные амбулаторного наблюдения представлены не в полном объеме. Из предоставленной документации известно, что в октябре 2020 г. у пациентки появились жалобы на боль в области трансплантата, жидкий стул, общую слабость. При выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) по месту жительства впервые было выявлено гипэхогенное новообразование в нижней трети трансплантационной почки размерами 23 × 29 мм (по Bosniak специалистами по месту жительства не классифицировано). Учитывая данные лабораторного обследования, данные МРТ (протокол не предоставлен), выявленные изменения трактовались курирующим нефрологом как пиелонефрит трансплантата. Проводилась антибактериальная терапия Эртапенемом с выраженной положительной динамикой. Учитывая стабильные лабораторные показатели, была выбрана тактика динамического наблюдения. На последующих нерегулярных ультразвуковых скринингах образование в трансплантационной почке расценивалось специалистами как киста.

В сентябре 2021 г., по данным МРТ, в нижнем полюсе выявлено увеличение образования неправильной округлой формы с нечеткими, неровными контурами, неоднородной структуры (за счет наличия участков некроза и кистовидных включений), размерами 63 × 66 мм с гетерогенным накоплением контрастного вещества. Уровень азотемии в указанный период неизвестен.

Вслед за этим по месту жительства выполнена биопсия образования трансплантационной почки – 11.10.2021 г. По результатам гистологического исследования биоптата не исключалось наличие лимфопролиферативного заболевания. ИГХ-исследование не проводилось в связи с недостаточным количеством материала.

Для дальнейшего обследования и лечения в ноябре 2021 года пациентка самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова г. Санкт-Петербурга. При пересмотре морфологических препаратов картина и иммунофенотип инфильтрата из клеток гемопоэтического ряда. В пределах имеющегося биоптата, с учетом клинических данных и негативности ко многим линейным маркерам, нельзя категорично дифференцировать реактивный воспалительный инфильтрат и лимфопролиферативное заболевание. Более точный дифференциальный диагноз может быть проведен по более объемному материалу.

В то же время у пациентки ухудшилось самочувствие, появились жалобы на снижение диуреза. Отмечалось нарастание уровня азотемии на догоспитальном этапе, выявленное в ходе консультаций

в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 02.11.2021 г. пациентка была экстренно госпитализирована в непрофильный стационар г. Санкт-Петербурга, где в связи с гидронефрозом трансплантированной почки была выполнена чрескожная нефропиелостомия трансплантата. Диагностировано острое почечное повреждение (ОПП) постренального генеза. На фоне проводимого лечения достигнута положительная клинико-лабораторная динамика. В ходе данной госпитализации было принято решение о выполнении повторной тонкоигольной перкутанной нефробиопсии образования трансплантата. Послеоперационный период осложнился формированием гематомы передней брюшной стенки. Проводилась антибактериальная терапия, трансфузии эритроцитарной массы. Пациентка была выписана из стационара по собственному желанию 11.11.2021 г.

В те же сутки, в связи с прогрессирующим ухудшением состояния, пациентка самостоятельно обратилась в отделение трансплантации почки ПСПБГМУ им. И.П. Павлова.

Результаты повторной биопсии образования трансплантата почки (от 08.11.2021 г.) на момент поступления находились в работе.

При осмотре: состояние тяжелое, гемодинамика стабильная, дыхание самостоятельное, на фоне инсуффляции кислородом 5 л/мин сатурация 90%, температура тела 38 °С, объем диуреза снижен до 750 мл в сутки.

На момент поступления пациентка продолжала получать базовую иммуносупрессивную терапию. Отменен прием микофеноловой кислоты.

На рентгенограмме органов грудной клетки признаки гипергидратации: в левой плевральной полости определяется жидкость до уровня 8-го ребра. В видимых отделах легочной ткани инфильтративных изменений не выявлено. Легочный рисунок диффузно усилен за счет интерстициального компонента.

По данным лабораторных исследований, обращали внимание значимый лейкоцитоз до $32,29 \times 10^9/\text{л}$, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 352,3 мг/л, снижение уровня гемоглобина до 85 г/л, тромбоцитопения $26 \times 10^9/\text{л}$, высокий уровень азотемии – креатинин 643 мкмоль/л, мочевины 27,4 ммоль/л, в общем анализе мочи: протеинурия 2,3 г/л, значимая лейкоцитурия и бактериурия, эритроциты неизменные 20–24–29 клеток в поле зрения.

При выполнении ультразвукового исследования: в правой подвздошной области лоцируется трансплантат почки, контур его нечеткий в нижней трети, приблизительные размеры 176×87 мм, толщина паренхимы 24 мм, эхогенность ее повышена, II степени. Элементы чашечно-лоханочной системы: чашечки верхней группы расширены до 20 мм, в проекции верхних чашечек лоцируется гиперэхогенная трубчатая структура – нефростома.

В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) кровотоков в «сосудистом дереве» трансплантата обеднен на всех уровнях. Показатель индекса резистентности на уровне верхней сегментарной артерии удовлетворительный. Средняя и нижняя треть трансплантата выполнены гипозоногенным образованием с нечетким контуром, приблизительными размерами $79 \times 67 \times 73$ мм, в режиме ЦДК в структуре образования выявлены сосудистые элементы.

Учитывая вышеуказанное, тяжесть состояния пациентки определялась наличием новообразования трансплантата с нарушением уродинамики и развитием вторичного пиелонефрита. В соматическом статусе проводился дифференциальный диагноз между уросепсисом, паранеопластическим синдромом, кризом отторжения трансплантата. Эмпирически назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном, дезинтоксикационная терапия, инсуффляция кислородом.

За время наблюдения состояние пациентки ухудшилось, отмечалось нарастание лабораторных маркеров воспалительной реакции.

По данным рентгенографии, КТ органов грудной клетки, отмечалась отрицательная динамика: выраженное нарастание интерстициального отека легких (по сравнению с рентгенограммой органов грудной клетки от 11.11.2021 г.), клинически сопровождающееся кровохарканьем (рис. 1). С целью снижения системной гипергидратации проведен сеанс ЗПТ программным гемодиализом через центральный двухходовой венозный катетер.

В связи с нарастанием явлений полиорганной недостаточности, по жизненным показаниям, 14.11.2021 г. экстренно выполнена трансплантатэктомия (рис. 2).

Макроскопическое описание: почка декапсулирована, размеры $140 \times 110 \times 90$ мм. В нижнем полюсе округлый опухолевый узел без четких границ, диаметром около 70 мм, плотный, желтовато-серый с белесоватыми прослойками, однородной структуры. Граница коркового и мозгового слоев не прослеживается, множественные сливные кровоизлияния.

В раннем послеоперационном периоде проводились трансфузии свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, эритроцитарной массы, возобновлена ЗПТ программным гемодиализом. На фоне трехкомпонентной антибактериальной терапии (линезолид, меропенем, гентамицин) наблюдалось уменьшение проявлений системной воспалительной реакции: снижение СРБ (114,10 мг/л), лейкоцитоза ($14,34 \times 10^9/\text{л}$); сохранялся высокий уровень прокальцитонина (68,4300 мкг/л).

По результатам посева мочи от 16.11.2021 г.: *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* 1×10^6 КОЕ/мл, установлена чувствительность к амикацину, ген-



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки от 13.11.2021 г.

Fig. 1. Chest X-ray dated November 13, 2021

тамицину, сульфаметоксазолу/триметоприму). Посев отделяемого из раны: *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* умеренный рост, выявлена перекрестная чувствительность к вышеуказанным препаратам. Посев крови – рост микроорганизмов не обнаружен.

В послеоперационном периоде, по данным УЗИ, скоплений жидкости в ложе трансплантата не выявлено.

На четвертые сутки после оперативного вмешательства отмечалось ухудшение состояния пациентки в виде появления фебрильной лихорадки до 39°C , нарастания лейкоцитоза до $30,52 \times 10^9/\text{л}$, СРБ до 214 мг/л, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Выполнен контроль компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки: КТ-признаки полисерозита (асцита, двустороннего гидроторакса), крови в дуэласовом пространстве в небольшом количестве, инфильтрации передней брюшной стенки в гипогастральном области, инфильтрата в зоне оперативного вмешательства – вероятнее, послеоперационные изменения с присоединением воспалительного процесса. КТ-картина альвеолярно-интерстициального отека легких.

С целью санации очага инфекции, по жизненным показаниям, выполнено экстренное оперативное вмешательство – ревизия ложа трансплантата, лапаротомия, санация, дренирование брюшной полости. В результате ревизии в ложе трансплантата определяется жидкостное образование – организованная гематома с признаками инфицирования, в

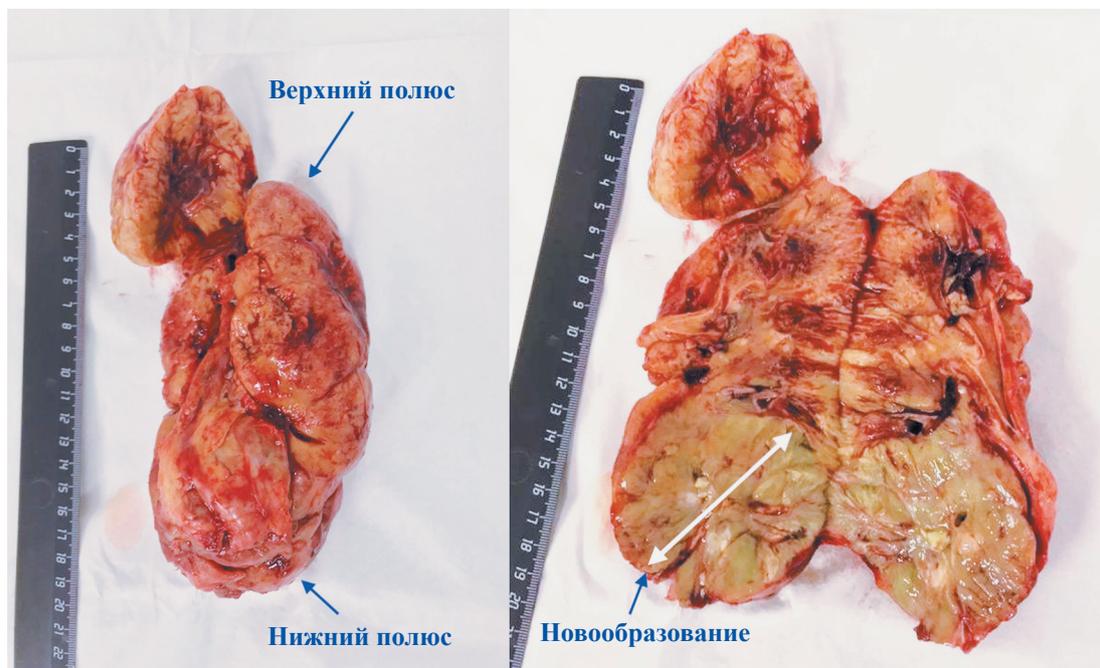


Рис. 2. Удаленный трансплантат почки с новообразованием

Fig. 2. Removed kidney graft with neoplasm

забрюшинном пространстве – серозный перитонит. Посевы отделяемого из раны: *Klebsiella pneumoniae* ssp *pneumoniae* обильный рост, чувствительность прежняя.

В послеоперационном периоде отмечался регресс лихорадки, снижение лейкоцитоза до $11,97 \times 10^9/\text{л}$, СРБ до 101,9 мг/л. Проводилось микологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с определением чувствительности к антимикотикам: *Candida albicans* 1×10^5 КОЕ/мл, чувствительна к флуконазолу, вориконазолу. Терапия скорректирована по посеву.

На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки от 22.11.2021 г. по сравнению с рентгенограммой от 17.11.2021 г. сохранялось снижение воздушности нижних отделов легких (без динамики). На этом фоне в средних отделах легких с обеих сторон и в нижних отделах справа определяется двусторонняя инфильтрация легочной ткани, нарастание выраженности инфильтрации справа (отрицательная динамика).

29.11.2021 г. получено морфологическое исследование удаленного трансплантата почки: опухоль представлена инфильтратом, состоящим преимущественно из мелкого и среднего размера клеток с неправильной формы ядрами и светлой эозинофильной цитоплазмой, умеренным количеством плазматических клеток (рис. 3).

Для определения иммунофенотипа опухоли проводилось ИГХ-исследование: атипичные клетки ярко экспрессируют CD45, CD38, CD43, CD33, миелопероксидазу (рис. 4). Экспрессии CD34, CD117, CD3,

CD7, CD20, Pax-5, MyM.1, EBER, цитокератинов (пан-АЕ1/АЕ3) в опухолевых клетках нет (рис. 5).

Выполнены реакции с антителами к легким цепям иммуноглобулинов каппа и лямбда, получено фоновое окрашивание. Ki-67 не менее 60% (рис. 6).

Таким образом, структура и фенотип опухоли соответствуют миелоидной саркоме (CD45+, CD38+, CD43+, CD33+, миелопероксидаза+, Ki-67 >60%).

КТ органов грудной клетки от 06.12.2021 г.: КТ-картина нарастания правостороннего плеврального выпота, выпота в полости перикарда, минимального уменьшения выраженности двусторонних интерстициально-альвеолярных изменений, протяженность их прежняя. Изменения могут соответствовать проявлениям интерстициально-альвеолярного отека легких, проявлениям лимфо-пролиферативного заболевания; на этом фоне не исключено присоединение инфекции (бактериальной/грибковой) (рис. 7).

Учитывая наличие двусторонних инфильтративных изменений в легких, длительно не регрессирующих на фоне многокомпонентной антибактериальной, противогрибковой терапии, выполнена бронхоскопия от 07.12.2021 г.: диффузный катаральный умеренно выраженный эндобронхит. Выполнено исследование БАЛ: бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам – рост не обнаружен; определение антигена галактоманна – образец положительный (индекс позитивности – 4,974); цитологическое исследование смывов с верхних дыхательных путей – данных за злокачественный рост не получено; микроско-

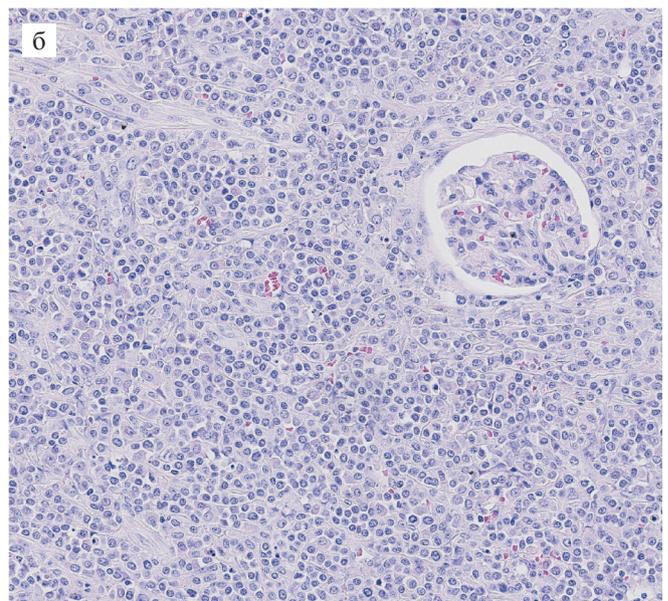
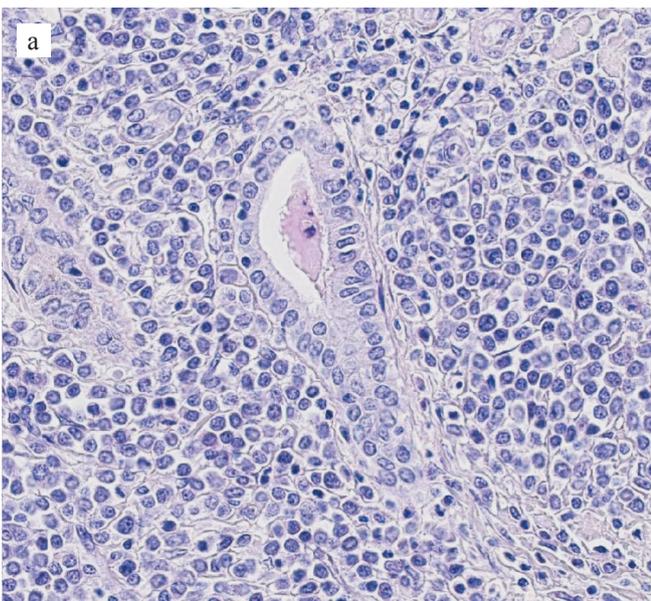


Рис. 3. Морфологическая картина посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания. Окраска гематоксилин-эозином: а – $\times 630$, б – $\times 400$

Fig. 3. Morphological picture of post-transplant lymphoproliferative disorder. H&E stain: a – $\times 630$, б – $\times 400$

пическое исследование на грибы – при микроскопии элементы грибов не обнаружены. Продолжена противогрибковая, антибактериальная терапия в прежнем объеме.

Контроль КТ органов грудной клетки от 14.12.2021 г.: КТ-картина выраженной положительной динамики изменений в виде разрешения двустороннего плеврального выпота, регресса степени вы-

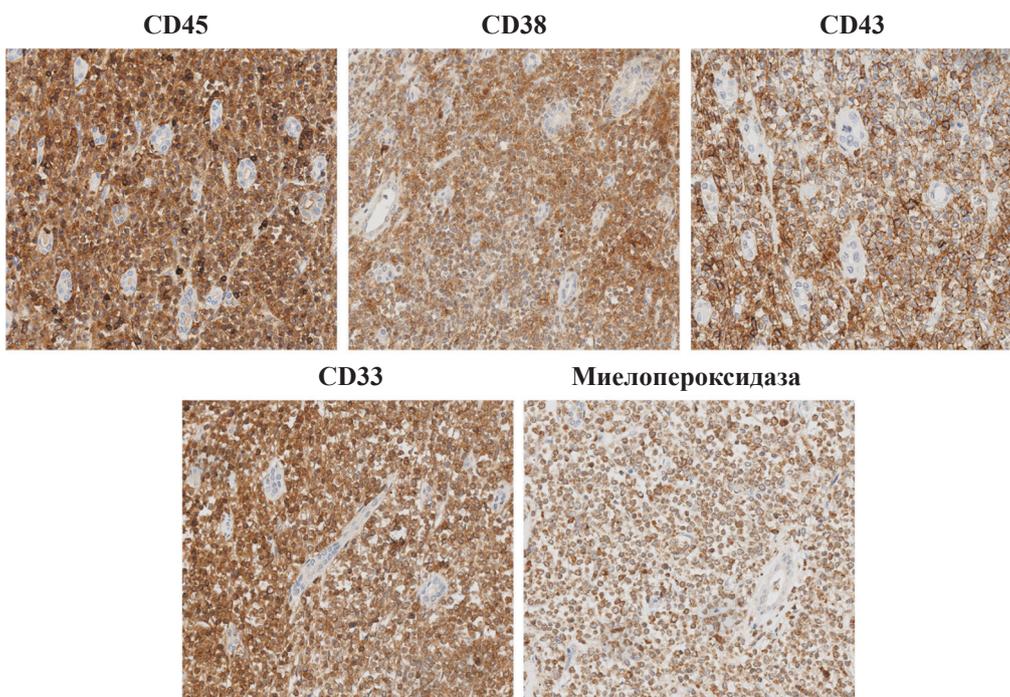


Рис. 4. ИГХ-исследование: атипичные клетки ярко экспрессируют CD45, CD38, CD43, CD33, миелопероксидазу

Fig. 4. IHC: atypical cells strongly express CD45, CD38, CD43, CD33, myeloperoxidase

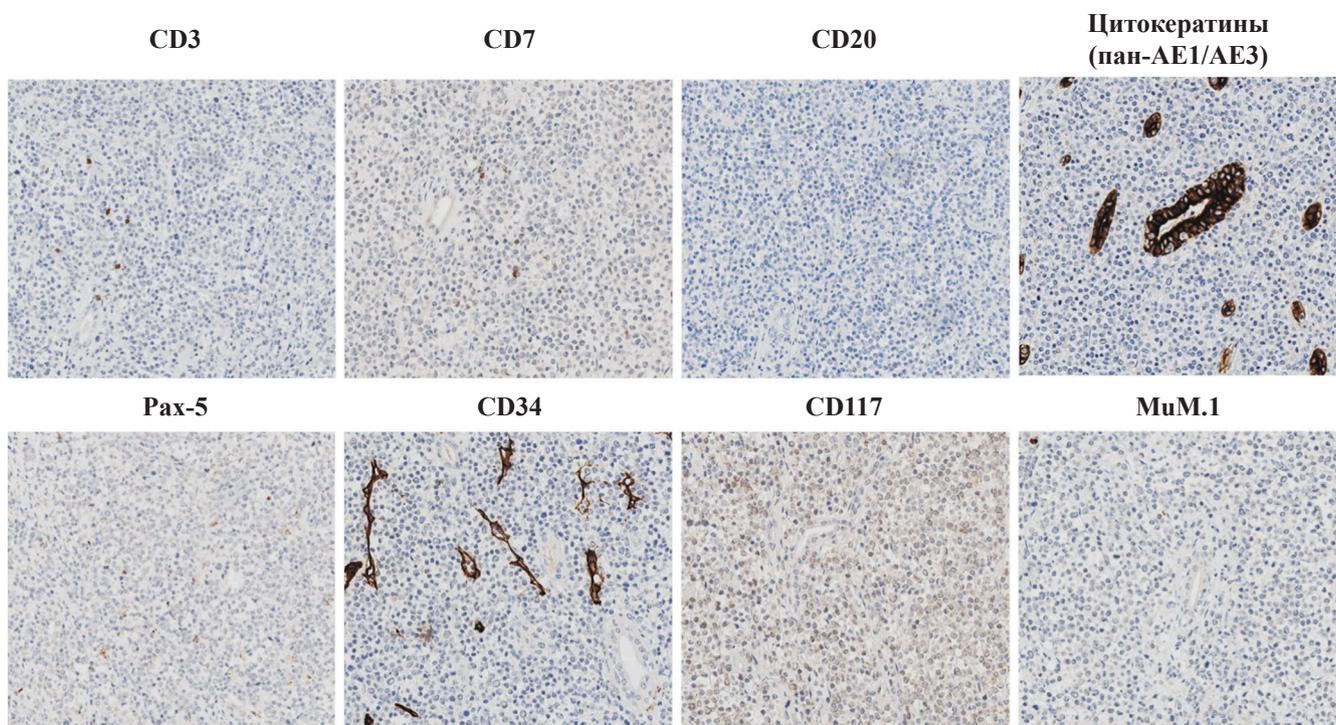


Рис. 5. ИГХ исследование: атипичные клетки не экспрессируют CD34, CD117, CD3, CD7, CD20, Pax-5, MuM.1, цитокератинов (пан-АЕ1/АЕ3)

Fig. 5. IHC: atypical cells do not express CD34, CD117, CD3, CD7, CD20, Pax-5, MuM.1, cytokeratins (pan-AE1/AE3)

раженности интерстициально-альвеолярного отека легких. КТ-картина двусторонних перибронхиальных интерстициальных изменений.

В гемограмме отмечается персистирующая анемия – снижение гемоглобина до 64 г/л, нормализация уровня тромбоцитов 344×10^9 /л, лейкоцитов 7×10^9 /л, бластов нет.

Выполнена трепанобиопсия костного мозга: нормоклеточный костный мозг, черты дисплазии в гранулоцитарном ростке (рис. 8).

Миелограмма: представленные препараты из пункта костного мозга нормоклеточные, стромальные фрагменты заполнены гемопоэтическими

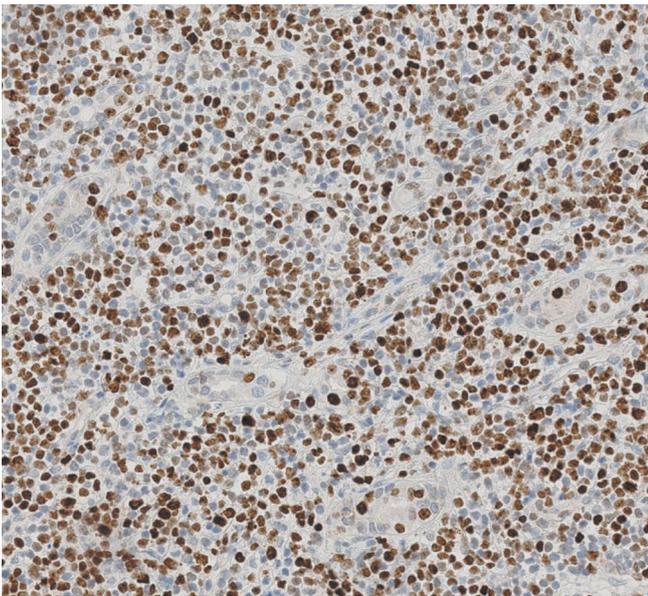


Рис. 6. Ki-67 >60%

Fig. 6. Ki-67 >60%

элементами, без поражения костного мозга при миелоидной саркоме. Иммунофенотипирование клеток костного мозга – патология не выявлена. Кароти-пирование клеток костного мозга – хромосомная патология не выявлена. Молекулярно-генетические маркеры острого лейкоза – патология не выявлена.

FISH-анализ X- и Y-хромосом не проводился в связи с гендерной принадлежностью донора.

Пациентка выписана из отделения трансплантации ПСПбГМУ им. И.П. Павлова 27.12.2021 г. в удовлетворительном состоянии, с положительной динамикой в виде улучшения самочувствия, нормализации температуры тела, нарастания уровня гемоглобина до 100 г/л, снижения СРБ до 20,7 мг/л, выраженной положительной динамикой в виде разрешения двустороннего плеврального выпота, регресса степени выраженности интерстициально-альвеолярного отека легких. В настоящее время пациентка получает ЗПТ программным гемодиализом в плановом порядке. Даны рекомендации наблюдения онкогематологом по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая сложность скрининга данной патологии, и как следствие – частые случаи неправильной диагностики, диагноз нередко устанавливается на поздних стадиях развития заболевания. Верификация на ранних этапах, вероятно, обеспечивает менее тяжелое течение данной патологии.

На примере данного клинического случая не представляется возможным установить характер заболевания – *de novo* или донорская патология, однако вероятность возникновения данного заболевания нужно учитывать на донорском этапе.



Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки от 06.12.2021 г.

Fig. 7. Chest CT scan dated December 6, 2021

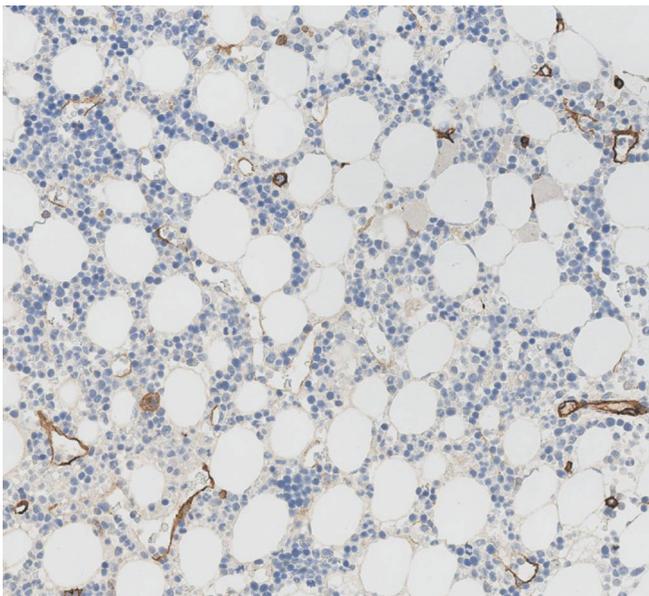


Рис. 8. Трепанобиоптат костного мозга. Доля CD34+ клеток менее 2% клеток всех кариоцитов

Fig. 8. Bone marrow trephine biopsy. The proportion of CD34+ cells is less than 2% of all karyocyte cells

При подозрении на гемопозитическую опухоль (CD45+) и отсутствии Т- и В-клеточных маркеров необходимо включать в диагностическую панель CD43 и миелоидные маркеры (миелопероксидаза).

Знание эпидемиологических причин, патогенеза, особенностей визуализации и лечения злокачественных новообразований у реципиентов трансплантатов солидных органов – значимая часть диагностического скрининга на любой стадии посттрансплантационного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере данного клинического случая не представляется возможным установить характер заболевания – *de novo* или донорская патология. У пациентки 29 лет была диагностирована миелоидная саркома трансплантата почки с развитием паранеопластического синдрома (анемия, лейкомоидная реакция, тромбоцитопеническая пурпура, гипокоагуляция), вторичного пиелонефрита, сепсиса, двусторонней грибковой пневмонии, нарастания уровня азотемии, явлений гипергидратации, потребовавших выполнение экстренной нефрэктомии трансплантата, возобновления программного гемодиализа.

Непременным залогом успешного исхода трансплантации почки является связь между центром, в котором была выполнена трансплантация, и пациентами, которым была выполнена эта операция. Несвоевременная диагностика злокачественных новообразований пересаженной почки в условиях разобщения этапности лечения и наблюдения не

только приводит к утрате трансплантата, но и ставит под угрозу жизнь реципиентов.

Залогом раннего выявления патологии трансплантата почки и оказания медицинской помощи в установленные сроки является своевременная госпитализация в профильный стационар. Успешное ведение пациентов такого профиля подразумевает работу трансплантационной мультидисциплинарной команды.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Данович ГМ. Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 414. *Danovich GM. Kidney transplantation / Trans. from english edited by Ya.G. Moisyuk. M.: GEOTAR-Media, 2014; 414.*
2. *Turshudzhyan A. Post-renal transplant malignancies: Opportunities for prevention and early screening. Cancer Treat Res Commun. 2021; 26: 100283. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100283. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33338850.*
3. *Katabathina VS, Menias CO, Tammisetti VS, Lubner MG, Kielar A, Shaaban A et al. Malignancy after Solid Organ Transplantation: Comprehensive Imaging Review. Radiographics. 2016 Sep-Oct; 36 (5): 1390–1407. doi: 10.1148/rg.2016150175. PMID: 27618321.*
4. *Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. Am J Transplant. 2010 Aug; 10 (8): 1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x. PMID: 20659094.*
5. *Palanisamy A, Persad P, Koty PP, Douglas LL, Stratta RJ, Rogers J et al. Donor-derived myeloid sarcoma in two kidney transplant recipients from a single donor. Case Rep Nephrol. 2015; 2015: 821346. doi: 10.1155/2015/821346. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25977825; PMCID: PMC4419238.*
6. *Wong RL, Ketcham M, Irwin T, Akilesh S, Zhang TY, Reyes JD et al. Donor-derived acute promyelocytic leukemia presenting as myeloid sarcoma in a transplanted kidney. Leukemia. 2020 Oct; 34 (10): 2776–2779. doi: 10.1038/s41375-020-0903-0. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32523036; PMCID: PMC7515823.*
7. *AlGhunaim M, AlSuwaida A, Zaidi SN, Kfoury H. First case report of acute myeloid sarcoma post renal transplant. Transplant Proc. 2014 Sep; 46 (7): 2411–2413. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.02.007. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25150606.*
8. *Wu D, Lu X, Yan X, Gao R. Case report: Rare myeloid sarcoma development following renal transplantation with KRAS and DNMT3A gene mutations. Diagn Pathol. 2021 Aug 31; 16 (1): 82. doi: 10.1186/s13000-021-01141-z. PMID: 34465355; PMCID: PMC8406562.*
9. *Shen J, Du X, Diao X, Zhao L, Wang W, Yu Y, Luo H. Myeloid Sarcoma Presenting With Multiple Skin and*

- Subcutaneous Mass Without Leukemic Manifestations After Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2015 Sep; 47 (7): 2227–2232. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.06.005. PMID: 26361685.
10. Williams T, Aljawi OS, Moussa R, McHugh S, Dusing R, Abraha J, Yarlagadda SG. First case of donor transmitted non-leukemic promyelocytic sarcoma. *Leuk Lymphoma.* 2012 Dec; 53 (12): 2530–2534. doi: 10.3109/10428194.2012.695360. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22616573.
 11. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН. Острые лейкозы. *Клиническая онкогематология: руководство для врачей* / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007: 409–502. Savchenko VG, Parovichnikova EN. Acute leukemia. *Clinical oncohematology: a guide for doctors* / Ed. M.A. Volkova. M.: Medicine, 2007: 409–502.
 12. Solh M, Solomon S, Morris L, Holland K, Bashey A. Extramedullary acute myelogenous leukemia. *Blood Rev.* 2016 Sep; 30 (5): 333–339. doi: 10.1016/j.blre.2016.04.001. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27094614.
 13. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer.* 1986 Dec 15; 58 (12): 2697–2709. doi: 10.1002/1097-0142(19861215)58:12<2697::aid-cnrcr2820581225>3.0.co;2-r. PMID: 3465429.
 14. Antic D, Elezovic I, Milic N, Suvajdzic N, Vidovic A, Perunicic M et al. Is there a «gold» standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? *Biomed Pharmacother.* 2013 Feb; 67 (1): 72–77. doi: 10.1016/j.biopha.2012.10.014. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23218987.
 15. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer.* 2002 Mar 15; 94 (6): 1739–1746. doi: 10.1002/cncr.10399. PMID: 11920536.
 16. Mirza MK, Sukhanova M, Stölzel F, Onel K, Larson RA, Stock W et al. Genomic aberrations in myeloid sarcoma without blood or bone marrow involvement: characterization of formalin-fixed paraffin-embedded samples by chromosomal microarrays. *Leuk Res.* 2014 Sep; 38 (9): 1091–1096. doi: 10.1016/j.leukres.2014.05.004. Epub 2014 May 21. PMID: 25088808; PMCID: PMC4157130.
 17. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, Campidelli C, Bacci F, Piccioli M et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia.* 2007 Feb; 21 (2): 340–350. doi: 10.1038/sj.leu.2404491. Epub 2006 Dec 14. PMID: 17170724.
 18. Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Ther Adv Hematol.* 2011 Oct; 2 (5): 309–316. doi: 10.1177/2040620711410774. PMID: 23556098; PMCID: PMC3573418.

Статья поступила в редакцию 13.06.2023 г.
The article was submitted to the journal on 13.06.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-96-101

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*В.Л. Коробка^{1, 2}, М.Ю. Кострыкин^{1, 2}, А.А. Дюжиков^{1, 2}, В.Д. Шамханьянц¹,
Д.К. Лобачев¹, О.В. Котов¹, А.А. Карташов¹, А.В. Сумин¹, М.В. Гуснай^{1, 2},
А.И. Трапезникова¹, Е.А. Кудряшова¹, Р.В. Коробка^{1, 2}*

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

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

Цель исследования: оценить результаты трансплантаций сердца, выполненных в ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» за пять лет. **Материалы и методы.** В период с 2017-го по 2022 год в нашей клинике было выполнено 29 ортотопических трансплантаций сердца (ТС). Причиной сердечной недостаточности в 21 случае (72,4%) являлся постинфарктный кардиосклероз, в 8 случаях (27,6%) – дилатационная кардиомиопатия. Реципиентами были 27 (93,1%) мужчин и 2 (6,9%) женщины. Средний возраст составил $53,14 \pm 8,7$ года (от 34 до 67 лет). Всем пациентам проводилась четырехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, включающая в себя индукцию моноклональными антителами, а после ТС использовались ингибитор кальциневрина, микофеноловая кислота и кортикостероид. **Результаты.** Госпитальная летальность составила 10,34% (n = 3). Причинами летальных исходов в этот период стали полиорганная недостаточность и инфекционно-септические осложнения. После выписки за 5 лет умерло 4 (13,8%) реципиента. Причинами смерти в отдаленном периоде стали реакция отторжения с развитием дисфункции трансплантата – у 3 (75%) реципиентов, инфекционно-септические осложнения – у 1 (25%) реципиента. Анализ выживаемости проводился по методу Kaplan–Meier. Годовая выживаемость составила 80,9%. Трехлетняя выживаемость соответствует пятилетней и составила 70,56%. 5-летняя выживаемость пациентов, переживших первый год после ТС, составила 86,1%. Максимальный срок наблюдения – 64 месяца. **Заключение.** Трансплантация сердца является наиболее эффективным методом лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью. Пятилетний опыт ТС в нашем центре показал уровень выживаемости, сопоставимый с данными международного общества ISHLT.

Ключевые слова: трансплантация сердца, сердечная недостаточность, иммуносупрессивная терапия.

A 5-YEAR SINGLE-CENTER EXPERIENCE IN HEART TRANSPLANTATION IN ROSTOV OBLAST

*V.L. Korobka^{1, 2}, M.Yu. Kostykin^{1, 2}, A.A. Duzhikov^{1, 2}, V.D. Shamkhanyants¹,
D.K. Lobachev¹, O.V. Kotov¹, A.A. Kartashov¹, A.V. Sumin¹, M.V. Gusnay^{1, 2},
A.I. Trapeznikova¹, E.A. Kudryashova¹, R.V. Korobka^{1, 2}*

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

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

Objective: to evaluate the outcomes of heart transplants performed at Rostov Regional Clinical Hospital within five years. **Materials and methods.** Between 2017 and 2022, 29 orthotopic heart transplants (HT) were performed in our clinic. Heart failure was caused by postinfarction atherosclerosis (21 cases, 72.4%) and dilated cardiomyopathy (8 cases, 27.6%). Among the recipients, 27 (93.1%) were men and 2 (6.9%) were women. Mean age was 53.14 ± 8.7 years (34 to 67 years). All patients received quadruple-drug immunosuppressive therapy, including induction with monoclonal antibodies; calcineurin inhibitor, mycophenolic acid, and corticosteroid were used

Для корреспонденции: Лобачев Дмитрий Константинович. Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170. Тел. (989) 716-83-78. E-mail: dmitriycvs@yandex.ru

Corresponding author: Dmitriy Lobachev. Address: 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation. Phone: (989) 716-83-78. E-mail: dmitriycvs@yandex.ru

after HT. **Results.** In-hospital mortality was 10.34% (n = 3). The causes of death were multiple organ failure and infectious and septic complications. After discharge, 4 (13.8%) recipients died over 5 years. Rejection reaction with the development of graft dysfunction (3 recipients, 75%), infectious and septic complications (1 recipient, 25%) were the causes of death in the long-term period. The survival rate was analyzed according to the Kaplan–Meier estimate. One-year survival was 80.9%. Three-year survival rate corresponded to the 5-year survival rate – 70.56%. Five-year survival of patients surviving the first year after HT was 86.1%. Maximum follow-up period was 64 months. **Conclusion.** HT continues to be the gold standard for patients with end-stage heart failure. Five-year HT experience in our center has shown a survival rate that is comparable to that of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

Keywords: heart transplantation, heart failure, immunosuppressive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительную эволюцию лечения пациентов с сердечной недостаточностью, у некоторых из них даже при условии подбора оптимальной терапии состояние остается тяжелым, качество жизни низким, а прогноз неутешительным [1].

За последние 20 лет в РФ число пациентов с ХСН III–IV ФК увеличилось на 1,3% (с 1,8 до 3,1%) и составило 4,5 млн человек. Прогноз таких пациентов неблагоприятен: медиана времени дожития при ХСН III–IV ФК составляет 3,8 года. Смертность в течение года в данной группе даже в условиях лечения в специализированном стационаре составляет 10,2% [2]. В группе пациентов с рефрактерной формой ХСН смертность в течение года может достигать 50% [3].

На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией ХСН, достоверно позволяющим увеличить выживаемость, повысить толерантность к физической нагрузке и улучшить качество жизни, является трансплантация сердца (ТС). Кроме того, в большинстве случаев, ТС позволяет пациентам вернуться к активной деятельности [4].

В настоящее время во всем мире ежегодно проводится более 5000 ТС [5]. Постоянное развитие хирургических методов и технологий, совершенствование и появление новых схем иммуносупрессивной терапии способствовали значительному улучшению прогноза после ТС [6]. По данным ISHLT, за последние десятилетия выживаемость пациентов после трансплантации значительно улучшилась и на сегодняшний день медиана выживаемости превышает 12 лет [5].

За последние десятилетия отечественное здравоохранение прошло огромный путь. Благодаря активному развитию трансплантологии за последние 14 лет количество ТС выросло в 10 раз. Таким образом, показатель количества ТС в России на 1 млн населения увеличился с 0,2 в 2008 году до 2,0 в 2022 году. А общее количество выполненных ТС за 35 лет составило 2200 [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Начало программы ТС в Ростовской области было положено в 2017 году. За пять лет в кардиохирургическом центре ГБУ РО «РОКБ» было выполнено 29 ортотопических трансплантаций сердца. Анализ полученных результатов был проведен ретроспективно.

С ноября 2017 года по ноябрь 2022 года в листе ожидания на ТС находилось 54 пациента. Из них трансплантация была выполнена 29 (53,7%) пациентам; 10 (18%) больных, находившихся в ЛО, умерли от прогрессирования ХСН при отсутствии технической возможности выполнения трансплантации сердца либо использования механической поддержки в качестве моста к ТС. По различным причинам вышли из ЛО 2 (4%) пациента; у одного пациента на фоне подобранной терапии наступила ремиссия заболевания, улучшились показатели гемодинамики, возросла фракция выброса, ввиду чего он исключен из ЛО; 13 (24%) больных на момент написания статьи оставались в ЛОТС.

Для включения в лист ожидания на ТС отбирались пациенты с терминальной стадией ХСН, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии, и прогнозом однолетней выживаемости без трансплантации <50%. К объективным критериям такого прогноза относятся:

- фракция выброса левого желудочка менее 20%;
- давление заклинивания в легочной артерии >20 мм рт. ст.;
- снижение пикового потребления кислорода (пик VO_2) <12 мл/кг/мин у пациентов, не получающих бета-адреноблокаторы, и <14 мл/кг/мин на фоне приема максимально переносимой дозы бета-адреноблокаторов;
- признаки тяжелой ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые значительно ограничивают повседневную деятельность при невозможности проведения реваскуляризации методами коронарного шунтирования или чрескожной ангиопластики коронарных артерий;

– рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, рефрактерные к медикаментозной терапии, а также к электрофизиологическим методам лечения (катетерная абляция и(или) имплантация кардиовертера-дефибрилятора) [8].

Основным противопоказанием для включения в лист ожидания было выявление высокого сосудистого сопротивления малого круга кровообращения (более 5 ед. Вуда), без эффекта на ингаляцию вазодилататоров.

Среди прооперированных пациентов этиологией терминальной сердечной недостаточности в 21 случае (72,4%) являлся постинфарктный кардиосклероз, в 8 случаях (27,6%) – дилатационная кардиомиопатия; 93,1% (n = 27) реципиентов – мужчины, 6,9% (n = 2) – женщины. Средний возраст составил 53,14 ± 8,7 года (от 34 до 67 лет).

Для оценки степени сердечной недостаточности выполнялся тест с 6-минутной ходьбой, который в среднем составил 257 ± 83,4 м: у 16 (55,2%) реципиентов соответствовала IV ФК, у 13 (44,8%) – III ФК по NYHA.

Данные эхокардиографии характеризовались выраженным снижением сократимости миокарда левого желудочка – ФВ ЛЖ 22,11 ± 8 (10–47%), кардиомегалией (конечно-диастолический размер ЛЖ 71,54 ± 8,7 мм (55–87 мм), конечно-диастолический объем ЛЖ 291,6 ± 79,8 мл (160–550 мл), умеренной легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии 32,7 ± 11,24 мм рт. ст.

По результатам катетеризации правых отделов сердца отмечалось умеренное повышение давление в легочной артерии – 29,37 ± 13,28 мм рт. ст. (от 10 до 63), повышенное легочное сосудистое сопротивление в единицах Wood – 1,58 ± 0,83 (от 0 до 3,1), низкий сердечный индекс – 1,85 ± 0,58 л/мин/м² (0,46–3,2).

Во всех случаях была применена бикавальная техника ТС.

Временные показатели составили: ИК 178,9 ± 38,77 мин (123–273), время аноксии донорского сердца 144,5 ± 32,87 мин (78–220), время операции 296,39 ± 61,5 мин (218–450). Среднее время нахождения пациентов в отделении реанимации составило 7,36 ± 3,1 сут.

В постперфузионном периоде все пациенты получали инотропную поддержку допамином, в 91% случаев – в сочетании с адреналином, в 79% – с проведением вазопрессорной поддержки норадреналином. Коррекцию ПЖН проводили с использованием левосимендана, силденафила, ингаляций оксида азота и илпроста. Все препараты вводились в средних терапевтических дозах.

После ТС все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, которая была

подобрана с учетом минимизации токсического действия препаратов на реципиента. Гистологическая оценка биоптатов проводилась по классификации ISHLT-2004. Среднее время пребывания реципиента в стационаре составило 36,2 ± 12,4 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ всех выполненных случаев ОТС. За время наблюдения умерло 24% (n = 7) реципиентов. Госпитальная летальность составила 10,3% (n = 3). При этом 30-дневная летальность составила 3,44% (n = 1). В сроки наблюдения до 3 месяцев умерло 13,8% (n = 4) реципиентов.

Основными причинами ранней смертности явились полиорганная недостаточность (ПОН) и инфекционно-септические осложнения, что составило 100% (n = 4) в структуре ранней смертности (рис. 1). При этом причиной госпитальной летальности в 2 случаях явилась ПОН, развившаяся на фоне острой сердечной недостаточности по правожелудочковому типу, а вследствие сочетания сепсиса и ПОН умер 1 пациент. Один реципиент был выписан в удовлетворительном состоянии, но через месяц повторно госпитализирован с двусторонней тотальной пневмонией, в результате чего умер от инфекционно-септических осложнений.

Среди нефатальных осложнений (рис. 2) в раннем послеоперационном периоде правожелудочковая недостаточность (ПЖН) отмечалась у 18 (69,2%) пациентов. Для коррекции ПЖН во всех случаях применялся левосимендан, у 18 (62%) пациентов применялся силденафил, у 5 (17,2%) – ингаляции оксида азота, 2 (6,9%) реципиентам потребовалось проведение трехкомпонентной терапии: силденафил, ингаляции оксида азота и илпроста.

Послеоперационная почечная дисфункция, потребовавшая проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), была отмечена у 3 (11,6%) пациентов.

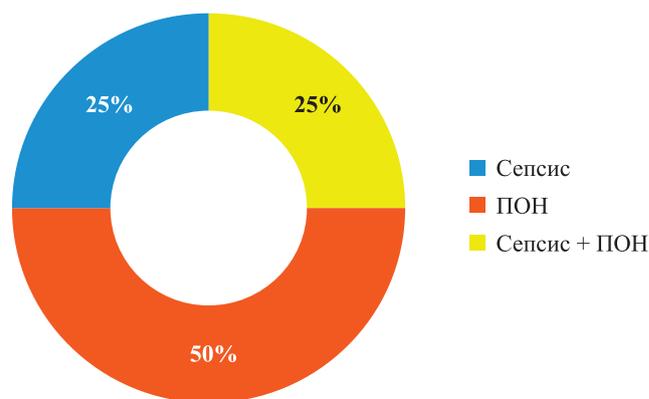


Рис. 1. Причины ранней летальности после ТС

Fig. 1. Causes of early post-HT mortality



Рис. 2. Структура нефатальных осложнений в госпитальном периоде

Fig. 2. Structure of non-fatal in-hospital complications

Инфекционные осложнения в госпитальный период были представлены пневмонией бактериальной этиологии у 1 (3,85%) пациента.

В одном случае у пациента на 10-е сутки после ТС развилось кровотечение, которое было успешно купировано. Дальнейший послеоперационный период протекал гладко, на 32-е сутки пациент выписан из стационара.

Одной пациентке, оперированной в 2021 году, на 2-е сутки потребовался перевод в инфекционный госпиталь ввиду полученного положительного анализа на SARS-CoV-2. Послеоперационный период протекал гладко, терапия контролировалась и согласовывалась дистанционно. Спустя 13 дней переведена в отделение кардиологии. После проведения необходимых инструментальных обследований, в том числе эндомиокардиальных биопсий, и по достижении целевых лабораторных показателей выписана на 15-е сутки.

Острая реакция отторжения в госпитальный период диагностирована у 2 (7,7%) реципиентов.

Анализ результатов биоптатов проводился по рекомендованной классификации острого отторжения ISHLT-WF 2004 года (International society for heart and lung transplantation – working formulation, 2004). Для купирования острого криза отторжения проводились пульс-терапия метилпреднизолоном (в дозе 1,0 г 3 раза в сутки), плазмофильтрация, терапия иммуноглобулинами.

У 5 реципиентов (17,2%) при контрольном обследовании на разных сроках после ТС была выявлена болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, что в двух случаях потребовало выполнения стентирования пораженных сегментов коронарных артерий, а в случаях, где стенозы были гемодина-

мически не значимые, – коррекции гиполипидемической терапии.

В отдаленный период умерло 3 реципиента. Причиной летальных исходов в поздний период во всех случаях стала реакция отторжения трансплантата в сочетании с другими осложнениями. Так, один пациент умер через 7 месяцев в связи с инфекционно-септическими осложнениями на фоне острого гуморального отторжения трансплантата, один пациент – через 14 месяцев от тромбоэмболии легочной артерии на фоне острого клеточного отторжения 2R, острого гуморального отторжения, один пациент – через 24 месяца от инфаркта миокарда на фоне острого гуморального отторжения.

Всего за все время наблюдения клеточное отторжение 1R диагностировали у 13 (44,8%) реципиентов, 2R – у 4 (13,8%). Гуморальное отторжение AMR I степени диагностировали у 3 (10,3%) реципиентов, все эти случаи оказались летальными.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует две наиболее распространенные техники трансплантации сердца: биатриальная, разработанная в 1921 г. R. Lower и N. Shumway, и бикавальная, предложенная в 1990 г. M. Yacoub и D. Sievers [9, 10]. Учитывая преимущества бикавальной техники в виде сохранения нормальной геометрии правого предсердия, снижения частоты дисфункции синусового узла и трикуспидальной недостаточности, данную методику мы считаем наиболее оптимальной и используем в нашем центре. Все пациенты на момент выписки имели синусовый ритм.

Оценивая наши результаты ТС, мы видим, что основная причина ранней послеоперационной летальности пациентов связана с явлениями полиорганной недостаточности и септическими осложнениями на фоне иммуносупрессии.

Применяемые на сегодняшний день схемы иммуносупрессивной терапии позволяют в большинстве случаев достигнуть баланса в виде достаточного подавления реакции отторжения и предотвращения чрезмерной иммуносупрессии. А применение индукционной терапии позволяет уменьшить риск развития острого отторжения и отсрочить прием нефротоксичных ингибиторов кальциневрина.

В нашем случае индукция иммуносупрессии включала пероральный прием микофеноловой кислоты (майфортик) 360–720 мг перед операцией, инфузию моноклональных антител (базиликсимаб) в дозировке 20 мг перед наложением зажима на аорту и введение метилпреднизолона перед включением кровотока. После ТС на 4-е сутки проводилось повторное введение базиликсимаба. В дальнейшем

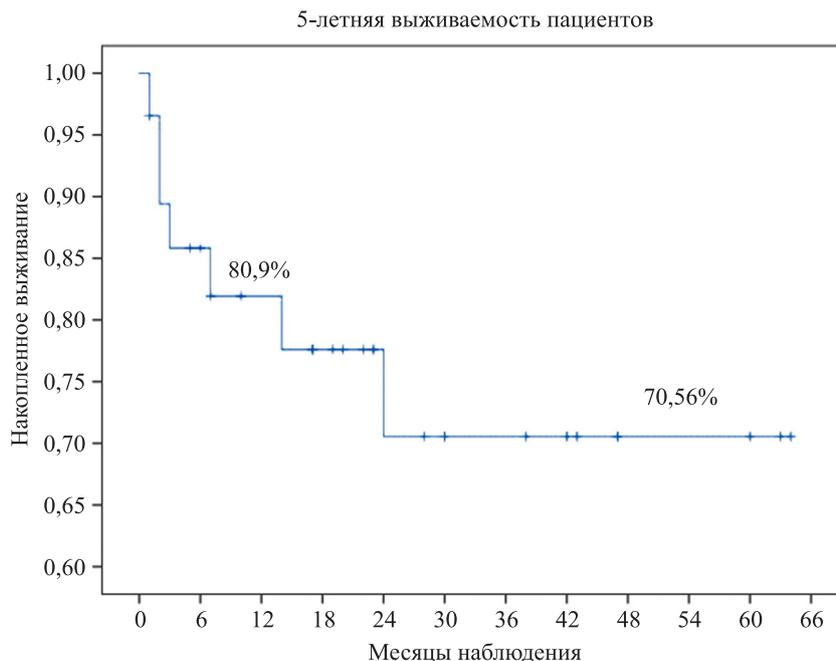


Рис. 3. Выживаемость пациентов по Kaplan–Meier

Fig. 3. Kaplan–Meier patient survival

больные получали трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии, включающую: ингибитор кальциневрина (такролимус), микофенолат натрия (майфортик) и кортикостероид (преднизолон). Прием ингибиторов кальциневрина начинали со 2–3-го дня после операции под контролем функции почек, постепенно повышая дозу препарата до необходимой. В соответствии со схемой, предложенной специалистами НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, целевым уровнем средней концентрации такролимуса в крови в 1-й год после ТС считали снижающийся уровень от 15 до 5 нг/мл, в последующем концентрацию поддерживали на уровне 5 нг/мл [11, 12].

В нашей практике было 2 случая развития судорожного синдрома на фоне приема такролимуса, при этом его концентрация в крови была в рамках целевых значений, что потребовало замены препарата на циклоспорин.

Несмотря на постоянное усовершенствование иммуносупрессивной терапии, появление новых препаратов, идеальной схемы иммуносупрессии не существует, и часть пациентов нуждается в индивидуальном подборе терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итог 5-летнего опыта в нашем центре, можно сказать, что ТС является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии ХСН, позволяющим не только продлить

жизнь пациентов, но и повысить качество их жизни, а в большинстве случаев вернуться к активной деятельности.

Наибольший удел фатальных осложнений по-прежнему характерен для первых месяцев после ТС, что говорит о необходимости дальнейшего усовершенствования схем иммуносупрессивной терапии, адекватность которой позволит избежать как развития острого отторжения, так и инфекционных осложнений. А оптимизация листа ожидания и работы районных лечебных учреждений по раннему выявлению и маршрутизации пациентов с тяжелой/терминальной ХСН позволит уменьшить долю ПОН в структуре ранней смертности и повысить выживаемость пациентов после операции.

Наилучшие результаты достигаются при тщательном отборе пациентов и неукоснительном выполнении всех врачебных рекомендаций в послеоперационном периоде.

1-годовая выживаемость по Kaplan–Meier в нашем исследовании составила 80,9% (рис. 3). Общая 5-летняя выживаемость составила 70,56%. 5-летняя выживаемость пациентов, переживших первый год после ТС, равнялась 86,1%, что сопоставимо с данными ISHLT.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail.* 2020; 8 (7): 523–536.
2. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021; 61 (4): 414. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021; 61 (4): 4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>.
3. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr., Kucheryavaya AY et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report – 2018; focus theme: multi-organ transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (10): 1155–1168.
4. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in circulation: in-depth state-of-the-art review. *Circulation.* 2018; 137 (1): 71–87.
5. Penninga L, Møller C, Gustafsson F, Steinbrüchel D, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 1177–1187.
6. Kirk R, Edwards LB, Aurora P, Taylor DO, Christie J, Dobbels F et al. Registry of the International society for heart and lung transplantation: Eleventh official lung and heart/lung transplantation report – 2008. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (9): 978–983.
7. 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.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>.
8. Клинические рекомендации МЗ РФ «Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца», 2020 г. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF «Transplantatsiya serdtsa, nalichie transplantirovannogo serdtsa, otmiranie i ottorzhenie transplantata serdtsa», 2020 g.* <https://transpl.ru/upload/medialibrary/d27/d273c88a64b6b5197bf6ff2ca177765a.pdf>.
9. Lower RR, Shumway NE. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum.* 1960; 11: 18.
10. Sarsam MA, Campbell CS, Yonasn NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplatation. *J Card Surg.* 1993; 8: 344–349.
11. Готье СВ, Мойсюк ЯГ. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М., 2014; 432. Gautier SV, Moysyuk YaG. Transplantology. Pharmacotherapy without errors. A guide for doctors. М., 2014; 432.
12. Хубутия МШ, Соколов ВВ, Редкобородый АВ, Козлов ИА, Тимербаев ВХ, Хуцишвили ЛГ и др. Опыт 70 трансплантаций сердца в многопрофильном медицинском учреждении. *Трансплантология.* 2018; 10 (3): 197–206. Khubutiya MS, Sokolov VV, Redkoborodyy AV, Kozlov IA, Timerbaev VK, Khutsishvili LG et al. The experience of 70 heart transplants in a multidisciplinary medical care facility. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018; 10 (3): 197–206. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-3-197-206>.

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-102-108

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У РЕБЕНКА 11 ЛЕТ

И.Ю. Иванов, В.С. Калмыков, В.К. Гребенник, И.К. Исмаил-заде, Г.И. Ишмухаметов, Я.А. Дьяченко, Н.С. Майстренко, В.И. Джум, О.А. Хатнюк

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

Цель: представить клиническое наблюдение ребенка 11 лет, перенесшего повторную трансплантацию сердца в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. **Материалы и методы.** Описан случай успешной ретрансплантации сердца у ребенка 11 лет с васкулопатией сердечного аллотрансплантата. **Результаты.** Течение послеоперационного периода у пациента после ретрансплантации сердца не имело существенных различий с послеоперационным периодом первичных реципиентов сердца. Сложность интраоперационного этапа определялась выраженным спаечным процессом. В рамках предоперационной подготовки пациенту была выполнена КТ грудной клетки, что, по нашему опыту, позволяет оценить синтопию сердца и в свою очередь является важным подготовительным этапом при планировании повторных вмешательств. **Заключение.** Наш первый опыт ретрансплантата сердца у пациентов детской возрастной группы говорит о том что повторная трансплантация сердца подходит как наиболее оптимальный метод лечения у пациентов с васкулопатией сердечного аллотрансплантата и требует более тщательной предоперационной подготовки.

Ключевые слова: ретрансплантация сердца, ортотопическая ретрансплантация сердца, искусственное кровообращение.

A CASE OF SUCCESSFUL ORTHOTOPIC HEART RETRANSPLANTATION IN AN 11-YEAR-OLD CHILD

I.Yu. Ivanov, V.S. Kalmykov, V.K. Grebennik, I.K. Ismail-zade, G.I. Ishmukhametov, Ya.A. Dyachenko, N.S. Maistrenko, V.I. Dzhum, O.A. Khatnyuk

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

Objective: to present a clinical case of an 11-year-old child who underwent repeat heart transplantation (HT) at Almazov National Medical Research Centre in St. Petersburg, Russia. **Materials and methods.** A case of successful heart retransplantation in an 11-year-old child with cardiac allograft vasculopathy (CAV) is presented. **Results.** The postoperative period after heart retransplantation had no significant differences with the postoperative period of primary heart recipients. The complexity of the intraoperative stage was determined by pronounced adhesions. As part of preoperative preparation, the patient underwent chest CT scan, which, in our experience, allows us to evaluate the heart syntopy and, in turn, is an important preparatory stage in planning repeat interventions. **Conclusion.** Our first experience of cardiac retransplantation in pediatric patients suggests that repeat HT is the most optimal treatment for pediatric patients with CAV and requires more thorough preoperative preparation.

Keywords: heart retransplantation, orthotopic heart retransplantation, artificial circulation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца – «золотой стандарт» лечения сердечной недостаточности стадии D по классификации American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). По поводу сердечной

недостаточности проведено 35 703 трансплантации сердца взрослым во всем мире с 2009-го по 2017 год, и около 5800 операций по пересадке сердца выполняется ежегодно [1]. За период с 2009-го по 2022 год в Российской Федерации было проведено 2224 транс-

Для корреспонденции: Иванов Иван Юрьевич. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Тел. (913) 488-30-04. E-mail: xeruvimu@mail.ru

Corresponding author: Ivan Ivanov. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation.
Phone: (913) 488-30-04. E-mail: xeruvimu@mail.ru

плантации сердца. Средняя выживаемость после трансплантации взрослого сердца превышает 12 лет, выживаемость зависит от 1-годовой выживаемости, которая превышает 50% через 14 лет наблюдения [1], и нескорректированная 1-летняя выживаемость после трансплантации сердца составляет 85% [2]. Осложнения после трансплантации включают несостоятельность трансплантата, отторжение и васкулопатию сердечного аллотрансплантата (ВСА).

По данным мировой литературы, количество выполняемых ретрансплантаций сердца ежегодно увеличивается и составляет в среднем от 100 до 120 в год во всем мире, или от 2 до 4% всех пересадок сердца у взрослых. В Российской Федерации повторная трансплантация сердца впервые была проведена в 2010 году, на сегодняшний день такие операции остаются единичными.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

По сравнению с первичными реципиентами трансплантата сердца реципиенты ретрансплантата в среднем моложе, более сенсibilизированы и имеют тенденцию к более острому заболеванию с ухудшением функции почек, повышенной вероятностью госпитализации, диализа, интубации, инотропной поддержки или поддержки с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [3]. В период с 2006-го по 2013 год 51,6% пациентов, перенесших ретрансплантацию сердца, были госпитализированы, 48% потребовалась инотропная поддержка, 6,7% был имплантирован аппарат механической поддержки (МП ЛЖ), 4,6% – с помощью МП ПЖ, 7,2% – с внутриаортальной баллонной контрпульсацией, 8% – с искусственной вентиляцией легких, 2% – с полным искусственным сердцем и 5,8% – с ЭКМО [3].

Три основных показания к ретрансплантации сердца – это острое отторжение, ранняя несостоятельность трансплантата и ВСА [4].

Хотя ретрансплантация составляет не более 5% всех трансплантаций сердца, важно было пересмотреть результаты повторных ТС сердца тяжелобольным. Наблюдались заметные клинические различия между пациентами, которым потребовалась ретрансплантация сердца без ВСА и с ВСА. Однако ретрансплантацию при ВСА следует рассматривать как оптимальный вариант лечения у данной группы больных. Различные варианты механической поддержки кровообращения пациентам, которым планируется оперативное лечение, должны быть рассмотрены как способ стабилизации пациента, а также как мост к ретрансплантации. Отмечается ежегодное улучшение выживаемости у пациентов, перенесших ретрансплантацию по поводу ВСА [4].

В исследовании N.K. Chou et al., проведенном с марта 1995 г. по май 2005 г., участвовали 8 пациентов

с недостаточностью сердечного аллотрансплантата, из них у 6 (75%) была выявлена коронарная васкулопатия, а у 2 (25%) – острое отторжение. Средний интервал до повторной трансплантации составлял от 32 до 84 месяцев. Диагноз ВСА был установлен на основании каких-либо локализованных аномалий коронарной артерии или диффузного сужения коронарной артерии. Основное поражение левого ствола $\geq 70\%$, или первичных сосудов со стенозом $\geq 70\%$, или стеноз изолированной ветви $\geq 70\%$ во всех трех системах было классифицировано как тяжелое поражение с III по IV класс NYHA, для которого следует рассмотреть возможность повторной трансплантации. Данным пациентам была выполнена РеТС. В качестве контроля острого отторжения трансплантата выполнялась эндомикардиальная биопсия еженедельно в течение первого месяца, затем каждые 3 месяца в течение первого года, а затем ежегодно. Коронарная ангиография была выполнена через 1 месяц после ретрансплантации. Острое отторжение определялось как острое гуморальное или клеточное отторжение степени 3А или выше с использованием критериев классификации Международного общества трансплантации сердца и легких [4].

Из 628 ТС у 606 пациентов на территории Российской Федерации, оперированных в период с 1986 г. по начало 2016 г., 22 пациентам (3,63%) потребовалось проведение РеТС. Средний возраст реципиентов для РеТС составил $45,59 \pm 14,66$ года. У 8 (36,4%) причиной выполнения РеТС послужило хроническое персистирующее отторжение трансплантата с гемодинамическими нарушениями, у 10 (45,6%) реципиентов ретрансплантация была выполнена в ранние сроки в связи с первичной дисфункцией трансплантата. У двух реципиентов (9,0%) имела место вторичная дисфункция трансплантата в исходе БКАПС и у двух – острый миокардит трансплантата (9,0%). Интервал между первичной и повторной ТС составил $734,59 \pm 1235,4$ сут. Все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую такролимус или циклоспорин, микофенолата мофетил и метилпреднизолон [5].

К 2018 г. опыт выполнения РеТС в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО) составил 27 операций у пациентов на сроках от 1 суток до 15 лет после первичной трансплантации [5].

Наиболее частыми показаниями к ретрансплантации являются ВСА и отторжение аллотрансплантата. В то время как первичная недостаточность трансплантата является наиболее частой причиной в первый месяц после трансплантации сердца, ВСА является наиболее частой причиной после первого года. Другие причины включают отторжение трансплантата или порок клапана сердца [6]. Группой

ученых под руководством Syed-Saif Abbas Rizvi в 2017 году был проведен систематический обзор 11 исследований, которые включали в себя 7791 пациента, из них первичная трансплантация сердца была проведена у 7446 пациентов, и 345 потребовалась ретрансплантация. Показаниями к повторному оперативному лечению послужили: ВСА – в 60,2%, острое отторжение – в 20,7%, ранняя несостоятельность трансплантата – в 19,1% [7].

Более ранний анализ реестра ISHLT/UNOS для всех ретрансплантаций сердца, выполненных в США с 1987-го по 1998 год, показал, что время от первичной трансплантации до ретрансплантации составляло от 1 дня до 15,5 года, при этом 56% подверглись ретрансплантации по поводу хронического отторжения или ВСА, 18% – первичной или неспецифической недостаточности трансплантата, 9% – острого отторжения и 3% – из-за сверхострого отторжения. Большинство этих пациентов (60%) находились в отделении интенсивной терапии во время ретрансплантации, а 40% получали какую-либо форму жизнеобеспечения (например, аппарат вспомогательного кровообращения, инотропную поддержку) [8].

Наличие тяжелой ВСА (стеноз левой коронарной артерии $\geq 50\%$, или стеноз двух или более первичных сосудов $\geq 70\%$, или стеноз ветви $\geq 70\%$ во всех 3 системах) связано с плохой одногодичной выживаемостью и высоким уровнем смертности. Таким пациентам следует рассмотреть возможность повторной трансплантации [9, 10].

Цель исследования – представить клиническое наблюдение пациента, перенесшего повторную трансплантацию сердца в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ребенок 11 лет 12 апреля 2021 года был экстренно госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в связи с нарастанием хронической сердечной недостаточности на фоне дилатационной кардиомиопатии, коронарит аллотрансплантата сердца. Из анамнеза: с пяти лет после перенесенного ОРВИ были выявлены наджелудочковые экстрасистолы, ФВ ЛЖ 54%. В апреле 2015 года находился на стационарном лечении в ДРКБ г. Саранска по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также нарушений ритма по типу наджелудочковых экстрасистол и неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии. Выписан на фоне улучшения с диагнозом: хронический неревматический кардит с поражением проводящей системы сердца, с нарушением ритма – желудочковой полиморфной экстрасистолии, желудочковой тахикардии с вероятным исходом в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). В марте 2016 года после рецидивирующих аритмогенных синкопальных состояний было принято решение об имплантации кардиовертер-дефибрил-

лятора Protecta DR D 364 DRG. Выписан с рекомендациями продолжить прием соталола, метопролола, каптоприла, верошпирона, диувера, карбамазепина, преднизолона.

С июня 2016 года отмечалось ухудшение состояния, нарастание сердечной и дыхательной недостаточности, по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) – 15 819 полиморфных желудочковых экстрасистол, снижение фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) до 10% (Simpson). В январе 2017 года консультирован консилиумом врачей НМИЦ им. В.А. Алмазова. В связи с тяжелым течением ХСН на фоне дилатации камер сердца – конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 61 мм, снижением сократительной способности миокарда до 10% (Simpson), формированием недостаточности митрального и трикуспидального клапанов, жизнеугрожающих нарушений ритма и низкой эффективностью медикаментозной терапии единственно возможным методом лечения данного пациента является трансплантация сердца.

С 10 ноября 2017 года по 20 марта 2018 года ребенок находился в госпитале Фортис Малар города Ченнай, Индия. Во время стационарного лечения были зарегистрированы несколько эпизодов остановки сердца, после чего выполнено подключение к аппарату ЭКМО. 17 января 2018 года по жизненным показаниям была выполнена операция ортотопической трансплантации донорского сердца. Послеоперационный период осложнился эпизодами тяжелой гипотензии, а также дисфункции левого желудочка. На фоне нарастания левожелудочковой недостаточности было принято решение о повторной имплантации системы ЭКМО. На фоне проводимой инотропной поддержки состояние гемодинамики стабилизировалось, улучшилась сократительная способность ЛЖ. 20 января 2018 года проведена эксплантация системы ЭКМО. 15 февраля 2018 года по кардиомонитору наблюдалась фибрилляция желудочков с переходом в асистолию, начата сердечно-легочная реанимация (СЛР). Было заподозрено острое отторжение, начата пульс-терапия глюкокортикоидными стероидами.

Выполнена коронароангиография – выявлено трехсосудистое поражение коронарных артерий, в связи с чем проведена чрескожная транслюминальная ангиопластика правой коронарной артерии и передней межжелудочковой коронарной артерии. Диагностическая процедура осложнилась острым тромбозом в стенке правой коронарной артерии, начата СЛР, проведен тромболитический (эптитифатид). В связи с неустойчивой гемодинамикой со склонностью к гипотензии вновь имплантирована система ЭКМО. На протяжении шести дней отмечалась положительная динамика, на этом фоне система ЭКМО

была удалена. Выполнена эндомиокардиальная биопсия – без признаков отторжения. В марте 2018 года выписан на фоне стабилизации состояния.

В мае 2018 года перенес острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу: смешанный тетрапарез, судорожный синдром, астенический синдром в раннем восстановительном периоде. Была назначена противосудорожная терапия Кепра 33 мг/кг, в дальнейшем на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, судороги не повторялись, терапия была отменена.

По данным исследований ЭхоКГ от 19 декабря 2018 года – умеренная дилатация левых камер сердца (левое предсердие (ЛП) 30 мм, КДР ЛЖ 43 мм). ФВ ЛЖ 57%. Створки митрального клапана (МК) повышенной эхогенности. Легкое ускорение трансмитрального кровотока 1,6 м/с. Умеренно расширен просвет корня аорты, пролапс створок аортального клапана (АК), регургитация 1-й степени. Расчетное систолическое давление в легочной артерии (ЛА) 30 мм рт. ст. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ

(межжелудочковая перегородка (МЖП) до 8–9 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) до 9 мм).

Повторная госпитализация на обследование в госпитале Фортис Малар города Ченнай, Индия, с 17 по 21 февраля 2019 года. В рамках данной госпитализации была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием левой коронарной артерии и рестеноза передней межжелудочковой артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным ЭхоКГ в динамике – МН 2-й степени, трикуспидальная недостаточность (ТН) 2-й степени, ЛГ (давление в ЛА 51 мм рт. ст., нижняя полая вена (НПВ) 1,1 см, коллабирует более 50%). ФВ ЛЖ 65%. Выписан в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить иммуносупрессивную, атимикотическую терапию, а также статины.

В рамках предоперационной подготовки 11.02.2021 года была выполнена коронарография – определяется многососудистое поражение коронарного русла (рис. 1).

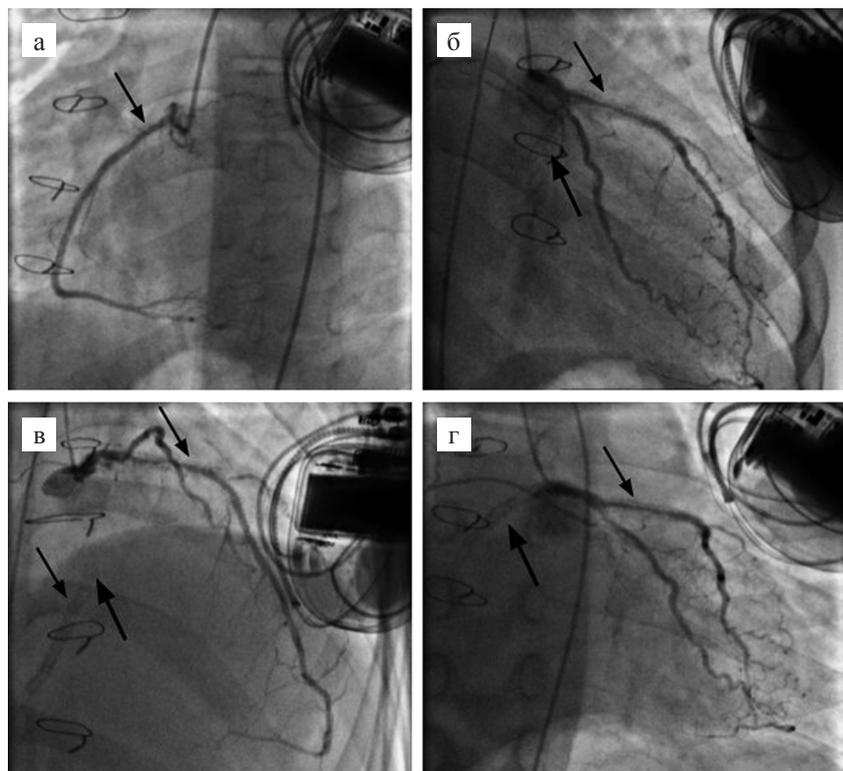


Рис. 1. Коронарография до операции. Бассейн правой коронарной артерии ранее стентированный, диффузная потеря просвета стента максимум до 40% (а); бассейн левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА): состояние после стентирования в проксимальной трети от устья – рестеноз до 70%, периферия удовлетворительная. Огибающая артерия (ОА) представлена основной ветвью и маргинальной артерией (МА). Основная ветвь окклюзирована в проксимальной трети, периферия гипоперфузирована, заполняется по внутрисистемным коллатералям. МА – состояние после стентирования – рестеноз до 70–80%, периферия удовлетворительная (б–г)

Fig. 1. Preoperative coronarygraphy. The right coronary artery basin was previously stented, diffuse loss of stent lumen up to 40% maximum (a); left coronary artery basin, anterior interventricular artery (AIA): post-stenting condition in the proximal third from the orifice – up to 70% restenosis, the periphery is satisfactory. Circumflex artery (CA): represented by the main branch and the marginal artery (MA). The main branch is occluded in the proximal third, the periphery is hypoperfused, filled through intrasystem collaterals. MA – post-stenting condition – up to 70–80% restenosis, the periphery is satisfactory (б–г)

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), к грудины в нижней трети непосредственно прилежит ушко правого предсердия, правый желудочек, очаговых и инфильтративных изменений не выявлено (рис. 2).

12.04.2021 года выполнено оперативное лечение в объеме: рестернотомия, ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике. После выполнения рестернотомии и кардиолиза выполнен основной этап оперативного вмешательства по стандартной методике, протекал без особенностей. Время экстракорпорального кровообращения составило 92 минуты, время пережатия аорты 63 минуты, а время ишемии трансплантата составило 155 минут. Интраоперационный этап протекал без осложнений, в качестве кардиopleгии была использована фармакохолодовая кардиopleгия кустодиолом. После снятия зажима с аорты отмечалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности, нарушений ритма не было зарегистрировано. После выполнения контрольной транспищеводной эхокардиографии выполнена деканюляция. По окончании экстракорпорального кровообращения были выполнены замеры центральной гемодинамики: пульс 125 уд. в мин, синусовый ритм, артериальное давление 85–95/60–65 мм рт. ст., сердечный индекс 2,53 л/мин/м², удар-

ный объем 24,5 мл, общее периферическое сопротивление 1808 дин·с·см⁵, ЦВД 4 мм рт. ст., давление в легочной артерии 20/7 мм рт. ст. На фоне инотропной поддержки: добутамин 5 мкг/кг/мин, норадреналин 0,6 мкг/кг/мин.

Далее пациент переведен в асептический бокс отделения анестезиологии и реанимации в стабильном состоянии, в качестве инотропной и вазопрессорной поддержек получал: добутамин 5 мкг/кг/мин, норадреналин 0,6 мкг/кг/мин. Экстубирован через 8 часов после окончания операции, без особенностей. В дальнейшем отмечалась положительная динамика в виде снижения дозировок инотропной и вазопрессорной поддержек, со 2-го дня проводилась активизация пациента в пределах кровати, а также вертикализация. Ежедневно выполнялся мониторинг концентрации такролимуса и коррективная иммуносупрессивной терапии. На 10-е сутки после оперативного лечения был переведен в профильное отделение, где в дальнейшем проводилась реабилитация и оптимизация терапии. По стандартному протоколу эндомикардиальная биопсия выполнялась каждые 14 дней, по результатам гистологического исследования – без признаков отторжения (AMR0), ЭхоКГ – ФВ ЛЖ 70%, кровотоков на аортальном клапане не ускорен, митральная регургитация до 1-й сте-

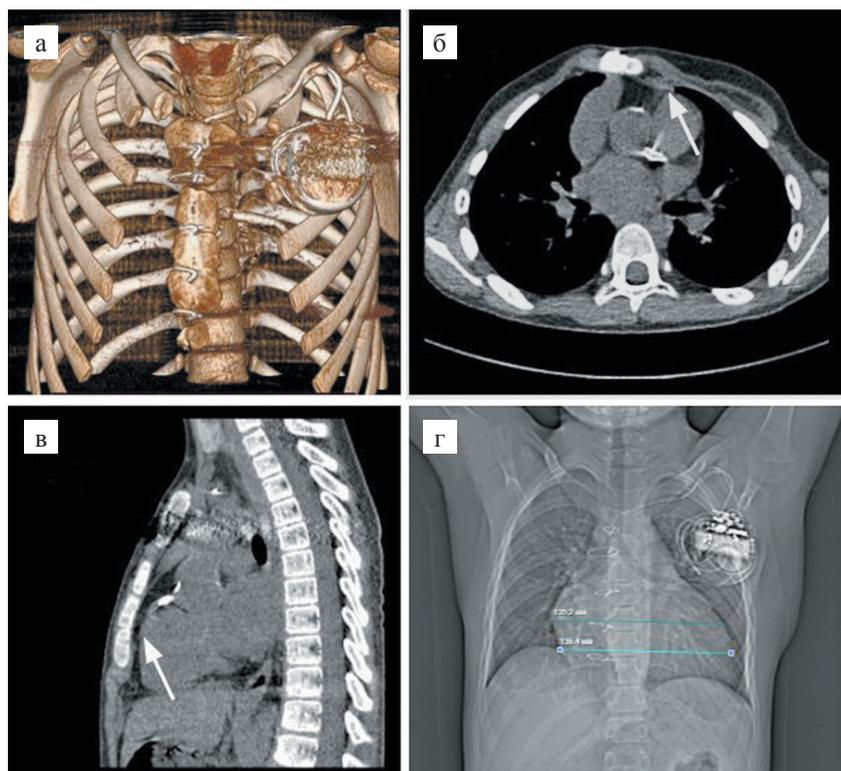


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки до операции. 3D-реконструкция грудной клетки при помощи компьютерной томографии (а); поперечный снимок (б); сагиттальный снимок (в); фронтальный снимок, на котором указаны поперечные размеры трансплантированного сердца (г)

Fig. 2. Preoperative chest CT scan. CT volume rendering (a); transverse image (б); sagittal image (в); frontal image showing the transverse dimensions of the transplanted heart (г)

пени, трикуспидальная регургитация до 1-й степени, пульмональная регургитация 1-й степени, глобальная сократимость левого желудочка не снижена, зон асинергии достоверно не выявлено, сократительная способность миокарда правого желудочка умеренно снижена (TAPSE = 12 мм, S' = 8 см/с).

В ходе госпитализации проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии: постепенное снижение метипреда до 10 мг в сутки, такролимуса в зависимости от концентрации в сыворотке крови (к моменту выписки – целевые значения), микофенолата мофетила под контролем уровня лейкоцитов/нейтрофилов. После курса введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (лейкостим) отмечена нормализация уровня нейтрофилов. Возобновлен прием мофетила микофенолата. После проведенного курса реабилитации и корректировки иммуносупрессивной терапии пациент был выписан под амбулаторное наблюдение.

В последующем проводились плановые госпитализации и корректировки терапии, а также обследования. 27.05.2022 года выполнена контрольная коронарография – коронарные артерии без ангиографических признаков атеросклеротического по-

ражения. Кровоток по коронарным артериям удовлетворительный (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай описывает пациента с васкулопатией сердечного аллотрансплантата, одним из возможных осложнений после проведенной трансплантации сердца. Больным с таким диагнозом редко помогает медикаментозная терапия, наиболее оптимальным вариантом лечения является хирургическое – ретрансплантация сердца. По данным мировой литературы, число повторных вмешательств не превышает 5% в возрастной группе от 18 до 39 лет, но ежегодно отмечается тенденция к увеличению. Однако количество повторных трансплантаций сердца у детского населения в РФ, а также в мировой практике до сих пор исчисляется десятками случаев, что отражает клиническую значимость подобных публикаций.

В рамках предоперационной подготовки пациенту была выполнена КТ грудной клетки, что, по нашему опыту, позволяет оценить синтопию сердца и в свою очередь является важным подготовительным этапом при планировании повторных вмешательств. Также немаловажна дооперационная подготовка па-

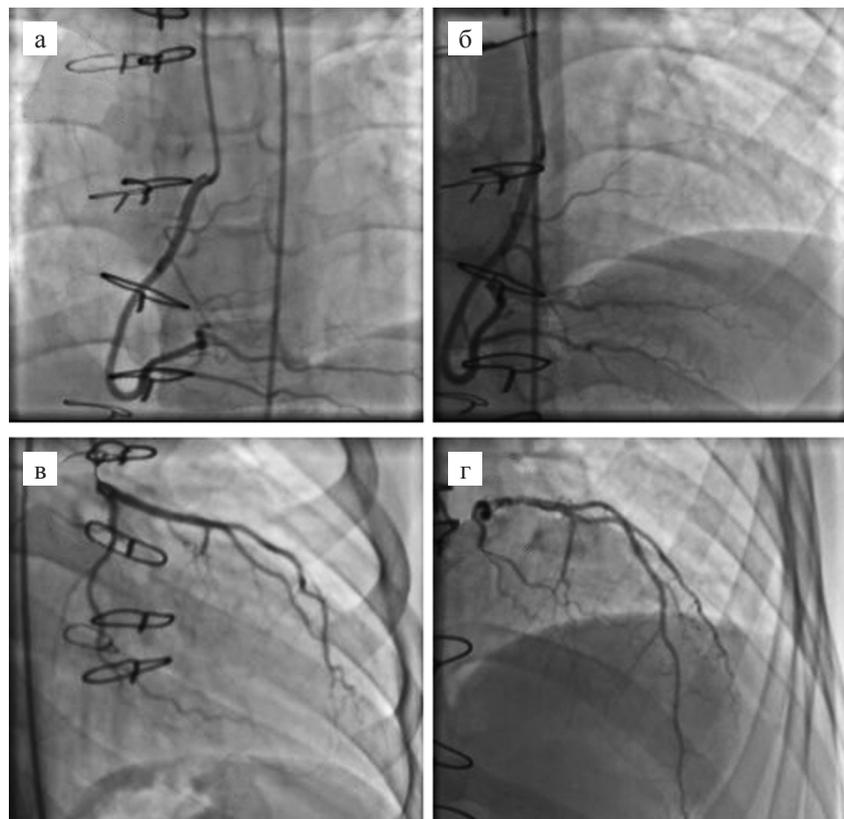


Рис. 3. Коронарография после операции через 12 месяцев. Бассейн правой и левой коронарных артерий без признаков атеросклеротического поражения коронарного русла

Fig. 3. Postoperative (12 months later) coronarography. Right and left coronary artery basin, without signs of atherosclerotic lesion of the coronary bed

циента, а именно компенсирование ХСН в условиях профильного отделения, если это позволяет тяжесть состояния пациента.

Второй этап кардиореабилитации проходил в условиях кардиологического отделения. Данный клинический случай демонстрирует успешное лечение пациента с васкулопатией сердечного аллотрансплантата, в случае которого оптимальным способом являлась повторная трансплантация сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов, которым показана ретрансплантация, как в дооперационном, так и в интраоперационном и послеоперационном периодах требует мультидисциплинарного участия. Повторная трансплантация сердца подходит как наиболее оптимальный метод лечения пациентов детского возраста с васкулопатией сердечного аллотрансплантата, однако необходимо продолжать накапливать клинический материал, на основании которого следует разработать четкие рекомендации к применению такого подхода.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Oct; 38 (10): 1042–1055. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.001.
2. Barghash MH, Pinney SP. Heart Retransplantation: Candidacy, Outcomes, and Management. *Curr Transplant Rep.* 2020; 7 (1): 12–17. doi: 10.1007/s40472-019-00257-y. Epub 2019 Dec 17. PMID: 32435573; PMCID: PMC7223608.
3. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Oct; 33 (10): 996–1008. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.003. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25242124.
4. Chou NK, Chi NH, Chen YS, Yu HY, Lee CM, Huang SC et al. Heart retransplantation for heart allograft failure in Chinese heart transplant recipients: NTUH experience. *Transplant Proc.* 2006 Sep; 38 (7): 2147–2148. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.06.109. PMID: 16980027.
5. Готье СВ, Попцов ВН, Саитгареев РШ, Шумаков ДВ, Захаревич ВМ, Халилулин ТА и др. Стратегия ретрансплантации сердца: результаты и проблемы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18 (Приложение): 32. Gautier SV, Poptsov VN, Saitgarreev RSh, Shumakov DV, Zakharevich VM, Khalilulin TA i dr. Strategiya retransplantatsii serdtsa: rezul'taty i problema. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2016; 18 (Prilozhenie): 32.
6. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013 Oct; 32 (10): 951–964. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006. PMID: 24054804.
7. Rizvi SA, Luc JGY, Choi JH, Phan K, Moncho Escrivà E, Patel S et al. Outcomes and survival following heart retransplantation for cardiac allograft failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018 Jan; 7 (1): 12–18. doi: 10.21037/acs.2018.01.09. PMID: 29492380; PMCID: PMC5827127.
8. Srivastava R, Keck BM, Bennett LE, Hosenpud JD. The results of cardiac retransplantation: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *Transplantation.* 2000 Aug 27; 70 (4): 606–612. doi: 10.1097/00007890-200008270-00013. PMID: 10972218.
9. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK 3rd, Boehmer JP, Brozena SC et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multi-institutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant.* 1998 Aug; 17 (8): 744–753. PMID: 9730422.
10. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy – 2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Jul; 29 (7): 717–727. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.017. Erratum in: *J Heart Lung Transplant.* 2011 Mar; 30 (3): 360. PMID: 20620917.

*Статья поступила в редакцию 25.07.2023 г.
The article was submitted to the journal on 25.07.2023*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-109-120

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАКРОПОРИСТОГО КРИОСТРУКТУРАТА НА ОСНОВЕ КОМПОНЕНТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

А.М. Григорьев¹, Ю.Б. Басок¹, А.Д. Белова¹, Н.П. Шмерко¹, А.М. Суббот⁵,
В.К. Кулакова³, В.И. Лозинский^{3, 4}, В.И. Севастьянов^{1, 2}

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

² АНО «Институт медико-биологических исследований», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Российская Федерация

Цель работы: исследование биологических свойств макропористого криоструктурата из концентрированного коллагенсодержащего раствора в качестве перспективной матрицы для формирования клеточно- и тканеинженерных конструкций. **Материалы и методы.** Макропористый губчатый носитель получали методом криоструктурирования коллагенсодержащего экстракта, приготовленного путем уксуснокислого гидролиза соединительной ткани цыплят (АО «БИОМИР сервис», РФ). Для придания водонерастворимости криоструктурату использовали N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (Sigma-Aldrich, США). Исследование микроморфологии поверхности губки проводили с использованием сканирующей электронной микроскопии. Цитотоксичность носителя оценивали по реакции клеточной культуры фибробластов мыши NIH 3T3 с использованием автоматического микроскопа IncuCyte ZOOM (EssenBioscience, США). Биосовместимость макропористого носителя изучали на культурах мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч), линейных клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и линейных клетках эндотелия пупочной вены человека EA.hy926. Определяли метаболическую активность клеток с использованием реагентов PrestoBlue™ (Invitrogen™, США). Развитие клеточной популяции при долговременном культивировании клеточно-инженерной конструкции (КИК) оценивали с помощью прижизненной флуоресцентной микроскопии по всей поверхности образца с использованием инвертированного микроскопа Leica Dmi8 с программным обеспечением Leica Thunder (Leica Microsystems, ФРГ). **Результаты.** Оптическая микроскопия и сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) показали наличие в полученном биополимерном материале пор разного размера: крупных, диаметром 237 ± 32 мкм, средних – 169 ± 23 мкм и малых – 70 ± 20 мкм; преимущественно наблюдали поры крупных и средних размеров. Исследуемые носители не проявляли цитотоксичности. Наблюдали адгезию и пролиферацию клеток на поверхности материала и их проникновение в подлежащие слои при долговременном культивировании. Наибольшая метаболическая активность клеток наблюдалась для МСК ЖТч на 14-е сутки, что соответствует нормальной динамике развития популяции клеток данного типа. В модели КИК печени была показана функциональная активность клеток HepG2 – продуцирование альбумина и мочевины. **Заключение.** Хорошая адгезия и активная пролиферация, показанная для трех типов клеток, свидетельствует о биосовместимости полученного биополимерного носителя, а распространение клеток во внутренний объем губки и ее активное заселение при долговременном культивировании указывает на целесообразность использования данного материала для создания клеточно- и тканеинженерных конструкций.

Ключевые слова: криогенное структурирование, коллаген, тканевая инженерия.

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

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

BIOLOGICAL PROPERTIES OF MACROPOROUS CRYOSTRUCTURATE BASED ON EXTRACELLULAR MATRIX COMPONENTS

A.M. Grigoriev¹, Yu.B. Basok¹, A.D. Belova¹, N.P. Shmerko¹, A.M. Subbot⁵, V.K. Kulakova³, V.I. Lozinsky^{3, 4}, V.I. Sevastianov^{1, 2}

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

² Institute for Biomedical Research, Moscow, Russian Federation

³ Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

⁵ Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Objective: to study the biological properties of macroporous cryostructure from multicomponent concentrated collagen-containing solution (MCCS) as a promising matrix for the formation of cell- and tissue-engineered constructs. **Materials and methods.** A macroporous spongy carrier was obtained by cryostructuring of collagen-containing extract, prepared by acetic acid hydrolysis of chicken connective tissue (BIOMIR Service, Russian Federation). N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide (Sigma-Aldrich, USA) was used to make the cryostructure water insoluble. The micromorphology of the sponge surface was studied using scanning electron microscopy. The cytotoxicity of the carrier was evaluated by reaction of the mouse NIH 3T3 fibroblast cell culture using automated microscope IncuCyte ZOOM (EssenBioscience, USA). Biocompatibility of the macroporous carrier was studied on cultures of human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells (AD-MSC), human hepatocellular carcinoma cell line *HepG2* and human umbilical vein endothelial cell line *EA.hy926*. The metabolic activity of cells was determined using PrestoBlue™ reagents (Invitrogen™, USA). Cell population development during long-term cultivation of the cell-engineered construct (CEC) was assessed by fluorescence-lifetime imaging microscopy over the entire surface of the sample using a Leica Dmi8 inverted microscope with Leica Thunder software (Leica Microsystems, Germany). **Results.** Optical microscopy and scanning electron microscopy (SEM) showed the presence of pores of different sizes in the resulting biopolymer material: large pores with $237 \pm 32 \mu\text{m}$ diameter, medium-sized pores with $169 \pm 23 \mu\text{m}$ diameter, and small-sized pores with $70 \pm 20 \mu\text{m}$ diameter; large and medium-sized pores were predominant. The studied media did not exhibit cytotoxicity. Cell adhesion and proliferation on the surface of the material and their penetration into the underlying layers during long-term cultivation were observed. The highest metabolic activity of the cells was observed for human AD-MSC on day 14, which corresponds to the normal dynamics of development of a population of cells of this type. The functional activity of HepG2 cells – albumin and urea production – was shown in the liver CEC model. **Conclusion.** The good adhesion and active proliferation that were shown for the three cell types indicate that the resulting biopolymer carrier is biocompatible, and that the spread of the cells into the inner volume of the sponge and active population of the sponge under prolonged culturing indicates that this material can be used to create cell- and tissue-engineered constructs.

Keywords: cryogenic structuring, collagen, tissue engineering.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших аспектов создания клеточных (КИК) и тканеинженерных (ТИК) конструкций является подбор подходящего носителя или подложки (англоязычное название – scaffold), с одной стороны выполняющего структурообразующую функцию, а с другой – оказывающего влияние на процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Показано, что внутренняя архитектура ТИК и КИК имеет фундаментальное значение для их структурных и биологических функций [1]. Так, использование носителя с упорядоченной структурой микроволокон, задающих направление роста мезенхимальных стромальных клеток (МСК), в ТИК хрящевой ткани приводило к

увеличению синтеза гликозаминогликанов при дифференцировке клеток по сравнению с неструктурированной подложкой [2]. Еще большее значение ее структура имеет для создания ТИК и КИК печени, где нормальное функционирование клеток разных типов возможно лишь при наличии определенной микроархитектуры конструкции [3, 4].

Для создания структурированных клеточных носителей используют различные подходы, такие как электроспиннинг [5], а также различные виды биопечати [6]. Большое внимание уделяется поиску новых материалов для биопринтинга, имитирующих внеклеточный матрикс, и методам придания структуры, сходной с нативной тканью [7].

Отметим, что несмотря на многочисленные преимущества данных техник, они сложны в исполнении и требуют дорогостоящего оборудования. В свою очередь, методология криоструктурирования позволяет с меньшими затратами создавать эффективные носители с порами разного размера, обеспечивающими как массоперенос питательных веществ и газов, так и экспансию клеток с поверхности во внутренний объем материала подложки [8].

С помощью приемов криоструктурирования получают такие макропористые полимерные материалы, как различные криогели и криоструктураты [9]. Первые из них образуются, когда в объеме незамерзшей микрофазы макроскопически замороженной системы происходит формирование узлов трехмерной полимерной сетки (этот процесс называют криотропным гелеобразованием). Если же собственно гелеобразования нет, то после удаления замороженного растворителя, например, сублимацией или криоэкстракцией, получают полимерные объекты, называемые *криоструктуратами*. Принципиальной особенностью и криогелей, и криоструктуратов является их макропористость, формируемая поликристаллами замороженного растворителя. При этом большинство макропор взаимосвязаны, а их морфология и размеры зависят от условий всех последовательных стадий криогенного структурирования. Именно особая макропористость в сочетании во многих случаях с хорошими механическими свойствами различных криогелей и криоструктуратов, особенно на основе биосовместимых полимеров, делает их перспективными материалами биомедицинского назначения [10–15].

Важным преимуществом данной технологии является то, что на физические свойства криогенно-структурированных материалов, особенно на размер пор, можно достаточно просто влиять, регулируя параметры приготовления, включая содержание полимера, механизм сшивки, температуру, время замораживания, скорость и циклы замораживания/оттаивания [8,16].

При выборе материалов для изготовления матриц для КИК и ТИК помимо синтетических резорбируемых полимеров, например полилактидов [17], наиболее часто используют биополимерные гидрогели. Для стимуляции регенеративного потенциала поврежденных тканей путем малоинвазивного инъекционного введения разработано множество гидрогелей, основанных на одном из компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [18]. При этом среди обычно используемых биополимеров предпочтение отдается таким полимерам природного происхождения, как коллаген, желатин, хитозан, гиалуроновая кислота, альгинаты, полиэферы бактериального происхождения [18].

Учитывая многофункциональные свойства ВКМ, внимание исследователей в последние годы привлекли многокомпонентные биополимерные гидрогели – биомиметики ВКМ, в состав которых входят все его основные компоненты (белки и полисахариды), а также факторы роста и другие сигнальные молекулы, необходимые для адгезии, пролиферации и дифференцировки клеток [19, 20]. Показано, что такие биополимерные гидрогели обеспечивают большую клеточную пролиферацию по сравнению с гелями из одного компонента ВКМ [21]. Однако наряду с выраженными преимуществами гидрогелей существует и ряд сложностей, связанных с невозможностью выполнения функции каркаса для клеток и отсутствием достаточного порового пространства, что не позволяет протекать ангиогенезу по всему объему КИК, затрудняет миграцию клеток в объем гидрогеля, транспорт к ним питательных веществ и удаление метаболитов [10].

Вследствие этого представляется перспективной идея создания биоактивной макропористой криогенно-структурированной матрицы [22] на основе многокомпонентного концентрированного коллаген-содержащего раствора (МККР), получаемого путем уксуснокислой экстракции из тканей животного происхождения [20].

Данное исследование является продолжением проведенных нами ранее работ по получению и изучению физико-химических и биологических свойств макропористого криоструктурата из желатина [23, 24]. Положительные результаты, полученные при создании КИК на основе матриц из желатинового криоструктурата, позволили нам использовать их в данной работе в качестве образцов сравнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение криогенно-структурированной матрицы на основе МККР

В качестве исходного сырья был использован коммерчески доступный продукт – «Экстракт коллагенсодержащий» (ТУ 9389-008-54969743-2016, АО «БИОМИР сервис», г. Краснознаменск). Концентрация МККР – 40 мг/мл, суммарное содержание белков в МККР – 96%, рН – $5,8 \pm 0,3$. Образцы криоструктурата на основе МККР были изготовлены в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН согласно модифицированной методике [22]. МККР сначала прогревали в течение 1 ч при 42 °С, затем разбавляли в 1,5 раза деионизованной водой и разливали в пластиковые чашки Петри диаметром 35 мм тонким слоем (2 мм). Чашки помещали в ультракриостат К2 (Huber, Германия) и замораживали при –20 °С в течение 3 часов. Затем подвергали лиофильной сушке в установке FreeZone¹ (Labconco, США). Далее полученные макропористые губки

криоструктуратов инкубировали в 0,1 М этанольном растворе гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (Sigma-Aldrich, США) при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего промывали этанолом от избытка карбодиимида и хранили в среде 96% этанола до использования в качестве матрицы для культивирования клеток. Для экспериментов из макропористых губок вырезали диски площадью 1 см² и толщиной 2 мм.

Исследование микроморфологии поверхности криоструктуратов

Морфологию поверхности образцов изучали с помощью фазово-контрастной микроскопии, выполненной с использованием системы сверхвысокого разрешения Leica DMi8 Thunder с программным обеспечением LAS X.

Микроморфологию поверхности коллагенсодержащей матрицы исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с лантанидным контрастированием образца, что позволяло использовать ее в условиях низкого вакуума, максимально сохраняя нативную структуру материала [25]. Подготовка образца включала первичную промывку, выдержку 45 мин в контрастирующем растворе BioREE-A (ООО «Глаукон», Россия) и финальную промывку дистиллированной водой. Далее с поверхности образца удаляли избыток влаги воздушной кистью и размещали его на предметном столике микроскопа EVO LS10 (Zeiss, Германия). Наблюдения проводили в режиме низкого вакуума (EP, 70 Па), при ускоряющем напряжении 20–25 кВ. Изображения захватывались с помощью детектора обратно-рассеянных электронов (режим BSE).

Культуры клеток

Для оценки цитотоксичности исследуемых матриц использовали клетки фибробластов мыши линии NIH 3T3 (ATCC®CRL-1658™) из коллекции ATCC (American Type Culture Collection). Для исследования адгезии и пролиферации клеток использовали культуру МСК жировой ткани человека (МСК ЖТч), полученную в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по ранее разработанной методике [23]. Для создания на основе губок КИК использовали эндотелиальные клетки пупочной вены человека линии EA.hy926 (The human umbilical vein cell line EA.hy926, ATCC®CRL-2922™) из коллекции ATCC (American Type Culture Collection) и клетки гепатоцеллюлярной карциномы линии HepG2 из коллекции клеточных культур ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Клеточные культуры хранили в жидком азоте при температуре –196 °С. После разморозки клетки высевали в стандартные культуральные флаконы площадью 25 см² (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Гер-

мания) и культивировали в соответствующей полной ростовой среде. Для фибробластов NIH 3T3 и ЭК EA.hy926 использовали DMEM с высоким содержанием глюкозы («ПанЭко», Россия) с добавлением 10% телячьей сыворотки (ТС, Biosera, Германия) или эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США) соответственно, антибиотика и антимикотика Anti-Anti (Gibco® by Life Technologies™, СК) и 2 мМ аланил-глутамин («ПанЭко», Россия). Культивирование МСК ЖТч и HepG2 проводили в среде DMEM/F12 («ПанЭко», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), 10 мкг/мл основного фактора роста фибробластов человека (FGF-2, Peprotech, AF-100-18B, США), антибиотика и антимикотика Anti-Anti (Gibco® by Life Technologies™, СК), 1 мМ HEPES (Gibco® by Life Technologies™, СК) и 2 мМ аланил-глутамин («ПанЭко», Россия). Флаконы с клетками культивировали в CO₂-инкубаторе при стандартных условиях: 37 °С, влажная атмосфера, содержащая 5 ± 1% CO₂.

Для проведения экспериментов клетки смывали с культурального пластика с помощью диссоциирующего реагента TrypLE™ Express Enzyme (Gibco® by Life Technologies™, СК) и готовили суспензию с необходимой концентрацией клеток.

Количество клеток в суспензии определяли на автоматическом счетчике клеток (TC20™ Automated Cell Counter, BIORAD, Сингапур) с одновременным тестом на жизнеспособность с трипановым синим (BIORAD, # 145-0013, Сингапур) согласно методике производителя оборудования.

Оценка цитотоксичности матрицы

Цитотоксичность образцов, полученных на основе МККР-носителей, определяли методом прямого контакта согласно ГОСТ ISO 10993-5-2011 [26]. Фибробласты мыши линии NIH 3T3 высевали в культуральные плоскодонные 6-луночные планшеты (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) в концентрации 5 × 10⁵ клеток на лунку и инкубировали в течение 24 ч при 37 °С в стандартных условиях до образования 80 ± 10%. Далее на поверхность клеточного монослоя помещали исследуемые образцы криоструктуратов в виде дисков диаметром 6 мм и толщиной 2 мм. Образцами сравнения были макропористые губки в виде дисков криоструктурата из желатина того же размера, что и образцы коллагенсодержащего криоструктурата, с доказанным отсутствием цитотоксического эффекта [23]. Диски предварительно подвергали тщательной отмывке от остатков этанола двумя порциями стерильной дистиллированной воды и оставляли на сутки в полной ростовой среде при 37 °С. Отрицательным контрольным образцом для клеточной культуры служила полная ростовая среда, положительным контрольным

образцом – стандарт цинка одноэлементный водный 10 мг/мл (Sigma-Aldrich, США).

Для более детальной оценки динамики роста и выявления возможного цитостатического эффекта был проведен дополнительный тест, в котором планшеты с клетками инкубировали в присутствии образцов с использованием системы IncuCyte ZOOM (EssenBioscience, США). Система IncuCyte ZOOM позволяла оценивать плотность монослоя в автоматическом режиме каждые 2 ч на протяжении всего эксперимента с одновременным построением кривых роста. Длительность эксперимента составила немногим более 50 часов.

Оценка способности губчатого носителя поддерживать адгезию и пролиферацию клеток

Способность криоструктурата из МККР поддерживать адгезию и пролиферацию клеток проводили также в сравнении с образцами криоструктурата из желатина. Для постановки эксперимента образцы криоструктуратов тщательно отмывали от этанола и на 1 сутки помещали в полную ростовую среду (ПРС) до насыщения. В культуральных флаконах наращивали необходимое количество клеток и готовили клеточную суспензию с рабочей концентрацией 1×10^5 кл/мл. Далее на поверхность образца капельно наносили по 1 мл клеточной суспензии. Образцы помещали в центрифужные пробирки объемом 50 мл и оставляли в CO_2 -инкубаторе на 1 ч для прикрепления клеток, после чего уровень полной ростовой среды в пробирках доводили до 5 мл и продолжали культивирование при стандартных условиях. На 1, 3, 6, 9 и 14-е сутки культивирования отбирали по три порции полной ростовой среды для проведения теста на метаболическую активность с реагентом PrestoBlue™ HS Cell Viability Reagent (Invitrogen™ by Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя реактива. Спектрофотометрический анализ выполняли на планшетном ридере Spark 10M (Tecan, Австрия) с программным обеспечением Spark Control™ Magellan V1.2.20 на двух длинах волн – 570 и 600 нм. Данные измерения оптического поглощения использовали для расчета коэффициента метаболической активности (K) по формуле:

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

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

Количество клеток, соответствующее значению полученного коэффициента K, определяли во вспомогательном эксперименте, где в лунки планшета сеяли определенные количества клеток и через 1 сутки измеряли их метаболическую активность. По резуль-

татам измерения строили калибровочный график, позволяющий привести значение коэффициента K к количеству МСК ЖТч.

Клеточно-инженерные конструкции на основе коллагенсодержащего криоструктурата и разных типов клеток

Для создания КИК на основе макропористой губки из МККР готовили суспензии соответствующих культур с концентрацией 1×10^5 кл/мл. В качестве контроля также использовали образцы криоструктурата из желатина. Матрицы из криоструктуратов погружали в суспензию и обрабатывали в течение 1 ч на лабораторном шейкере в орбитальном режиме перемешивания при частоте вращения 40 об/мин для равномерного распределения клеток по поверхности и проникновения во внутренний объем образца. Полученные КИК культивировали в стандартных условиях в течение 7 и 10 суток в случае использования HerG2, и в течение 7 и 15 суток для эндотелиальных клеток пупочной вены человека линии EA.hy926.

Адгезию клеток на поверхности, характер распределения клеток по объему образца, жизнеспособность, морфологию и пролиферативную активность оценивали методами прижизненной микроскопии с флуоресцентными красителями комплекса Live/Dead® Viability/Cytotoxicity Kit (Molecular Probes® by Life Technologies™, США) с использованием возможностей микроскопа Leica DMi8 Thunder с программным обеспечением LAS X для анализа 3d-структуры образца.

Функциональные свойства клеток гепатоцеллюлярной карциномы HerG2 при их культивировании на макропористой матрице на основе МККР

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

Скорость метаболизма аммиака определяли после 90 минут инкубации с 1 ммоль хлоридом аммония (Sigma-Aldrich, США), разведенным в культуральной среде, на 10-е сутки эксперимента. Количество мочевины в среде оценивали на биохимическом анализаторе KonelabPrime 60i (ThermoFisher Scientific, Финляндия).

Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента (SPSS 26). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование микроморфологии поверхности макропористых матриц

Микроскопия образцов выявила пористую структуру материала с многочисленными порами разного размера. Условно поры по размеру можно распределить на три группы: крупные – 237 ± 32 мкм, средние – 169 ± 23 мкм и малые – 70 ± 20 мкм. Таким образом, в криогенно-структурированном материале на основе МККР преобладают поры крупного размера (рис. 1, а). В желатиновом криоструктурате в основном присутствовали только средние – 125 ± 29 мкм и малые – 52 ± 20 мкм поры (рис. 1, б). Полученные с помощью СЭМ изображения поверхности обеих губок показывают, что поры образуют взаимосвязанные каналы, проходящие через весь объем материала (рис. 2).

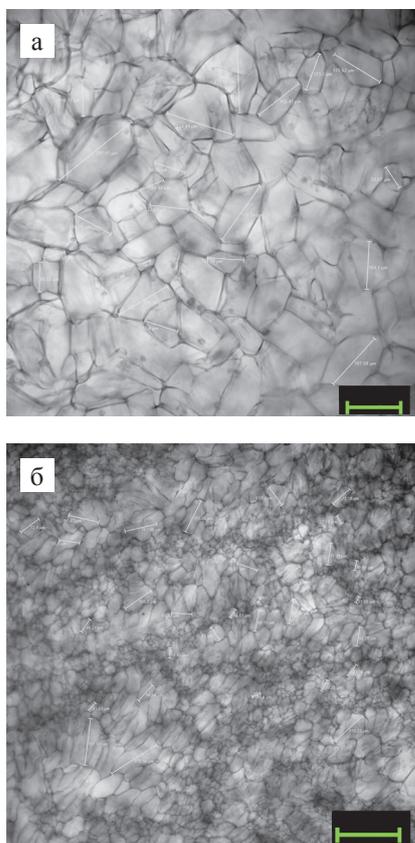


Рис. 1. Морфология поверхности криоструктуратов, фазово-контрастная микроскопия: а – криоструктурат на основе МККР; б – криоструктурат на основе желатина. $\times 50$. Размер масштабной линейки 200 мкм

Fig. 1. Surface morphology of cryostructure, Phase-contrast microscopy: а – MCCS-based cryostructure; б – gelatin-based cryostructure. $\times 50$. Scale bar: 200 μm

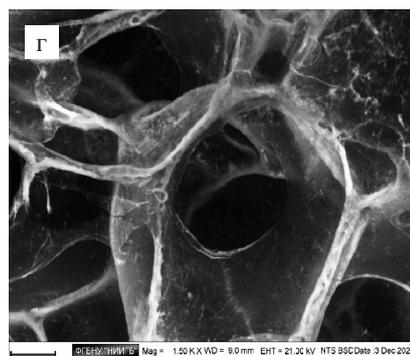
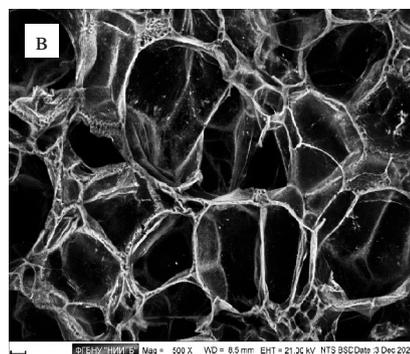
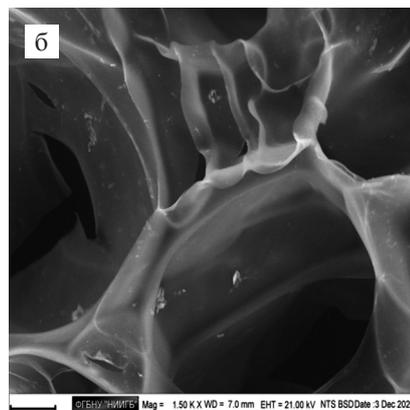
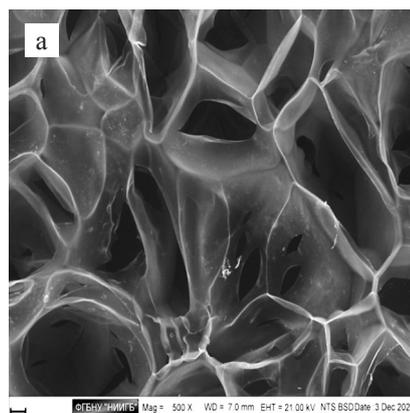


Рис. 2. Макропористая морфология криоструктуратов, СЭМ с лантаноидным контрастированием: а, б – криоструктурат на основе МККР; в, г – криоструктурат на основе желатина; а, в – $\times 500$; б, г – $\times 1500$. Размер масштабной линейки 20 мкм

Fig. 2. Macroporous morphology of cryostructure, SEM with lanthanide contrasting: а, б – MCCS-based cryostructure; в, г – gelatin-based cryostructure; а, в – $\times 500$; б, г – $\times 1500$. Scale bar: 20 μm

Цитотоксичность полученных криоструктуратов

Оценка цитотоксичности криоструктурата на основе МККР показала отсутствие негативного эффекта при культивировании клеток NIH 3T3 в присутствии фрагментов макропористых матриц – полученного на основе МККР и желатина. Клетки активно пролиферируют по всей площади лунки планшета, включая зону контакта с образцом (рис. 3). Ошаренных клеток или клеток с нарушенной морфологией не наблюдали.

Определение степени конfluenceности монослоя в автоматическом режиме показало, что наиболее активный рост клеток начинается после 20 часов эксперимента и к концу опыта этот показатель достигает значений более 70%, что соответствует нормальному развитию клеточной популяции NIH 3T3. Значимых отличий от образца сравнения отмечено не было (рис. 3, в).

Биосовместимость, адгезия и пролиферация клеток

Изучение биосовместимости, т. е. способности клеток к адгезии на поверхности, и дальнейшей пролиферации клеток проводили с использованием культуры МСК ЖТч. Параллельно в качестве контроля в опыте использовали криоструктурат из желатина. На фрагмент губки наносили 1×10^5 клеток. Прижизненная микроскопия с витальным красителем показала, что на 3-и сутки клетки адгезированы на поверхности обоих вариантов носителей. Распределение МСК ЖТч по поверхности достаточно равномерное, клетки распластаны и имеют нормальную морфологию. Мертвые клетки практически отсутствуют. К 12-м суткам культивирования наблюдали значительное увеличение клеточной массы в образцах с формированием крупных клеточных скоплений. Также отмечено заселение клетками не только

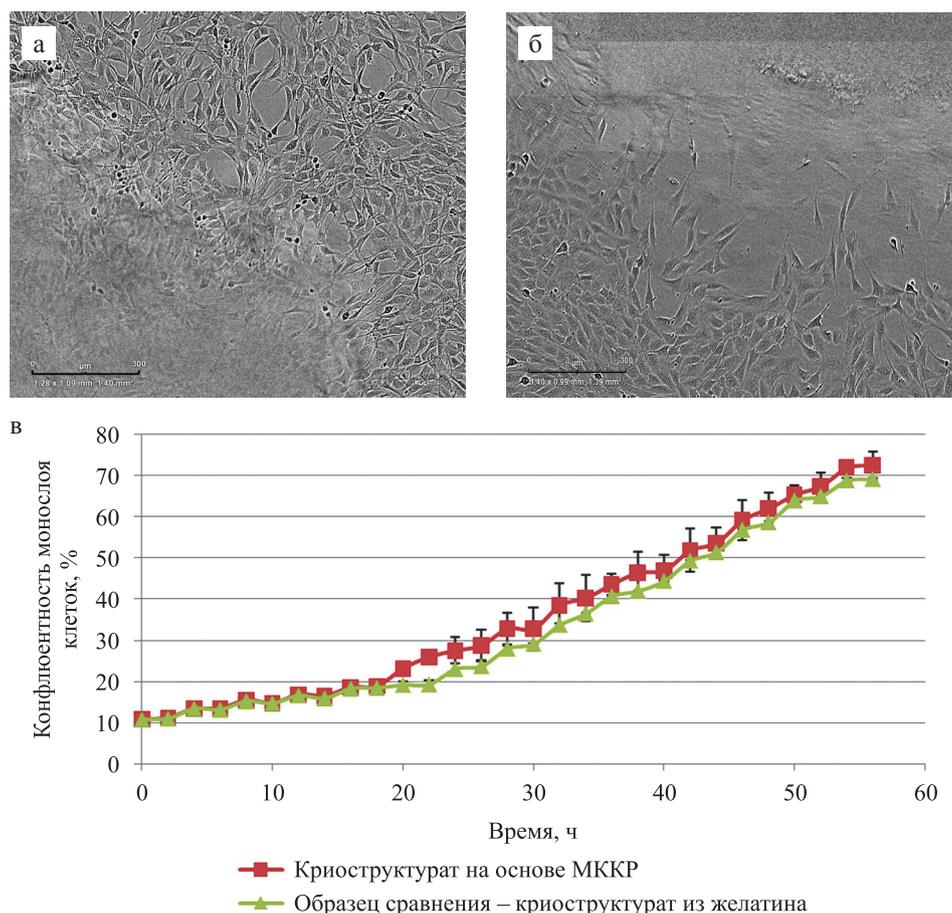


Рис. 3. Рост фибробластов мыши линии NIH 3T3 в присутствии фрагмента макропористой матрицы: а – криоструктурат на основе МККР; б – криоструктурат из желатина (образец сравнения), фазовый контраст, $\times 100$, размер масштабной линейки 300 мкм; в – кривая роста клеток NIH 3T3 на культуральном пластике в присутствии фрагмента макропористого носителя на основе МККР

Fig. 3. Growth of mouse NIH 3T3 fibroblasts in the presence of macroporous matrix fragment: а – MCCS-based cryostructure; б – gelatin-based cryostructure (comparison sample), phase-contrast microscopy, $\times 100$, scale bar: 300 μm ; в – growth curve of NIH 3T3 cells on culture plastic in the presence of a fragment of MCCS-based macroporous carrier

поверхности криоструктуратов, но и проникновение вглубь губки. При этом вследствие наличия в губке на основе МККР крупных сообщающихся пор в данном случае этот эффект был значительно более выражен (рис. 4).

Данные теста на метаболическую активность клеток с реактивом PrestoBlue™ полностью соответ-

ствуют микроскопической картине и позволяют количественно оценить их пролиферативную активность.

Как показано на графике (рис. 5), после лаг-фазы, необходимой клеткам для адаптации, к 4-м суткам культивирования, начинается фаза логарифмического роста, которая продолжается, с некоторым замедлением в период 6–9-е сутки, вплоть до конца

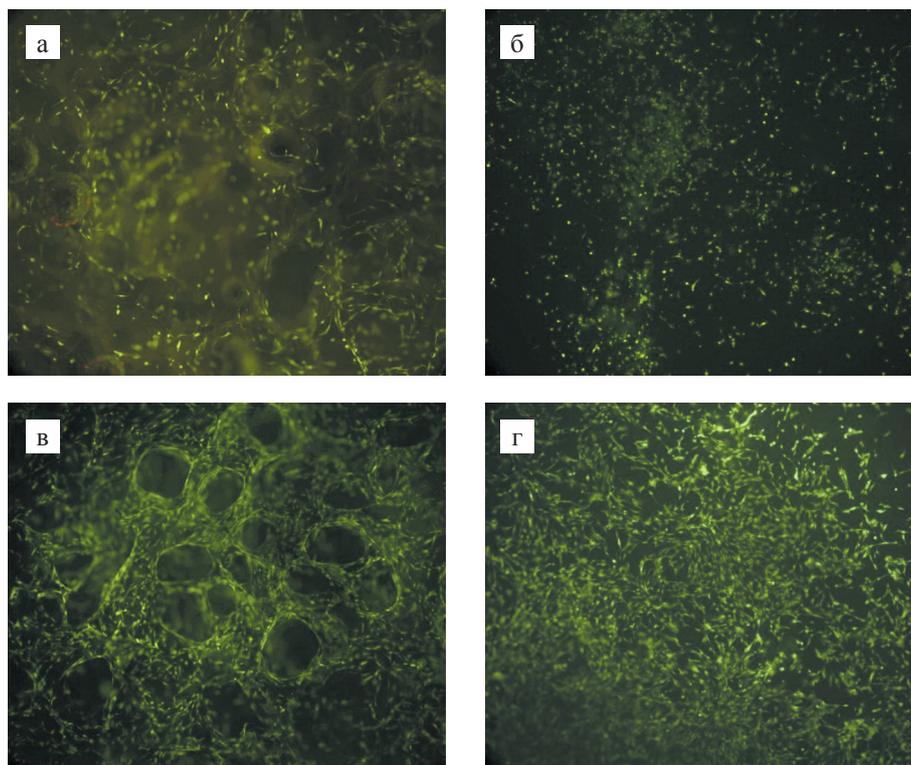


Рис. 4. Рост культуры МСК ЖТч на матрице на основе МККР (а, в) и желатина (б, г); а, б – 3-и сутки; в, г – 12-е сутки культивирования. Окрасивание Live/Dead™. Размер масштабной линейки 100 мкм. ×100

Fig. 4. Growth of human AD-MSC culture on MCCS-based matrix (а, в) and gelatin-based matrix (б, г); а, б – 3 days, в, г – 12 days of culture. Live/Dead™ stain. Scale bar: 100 μm. ×100

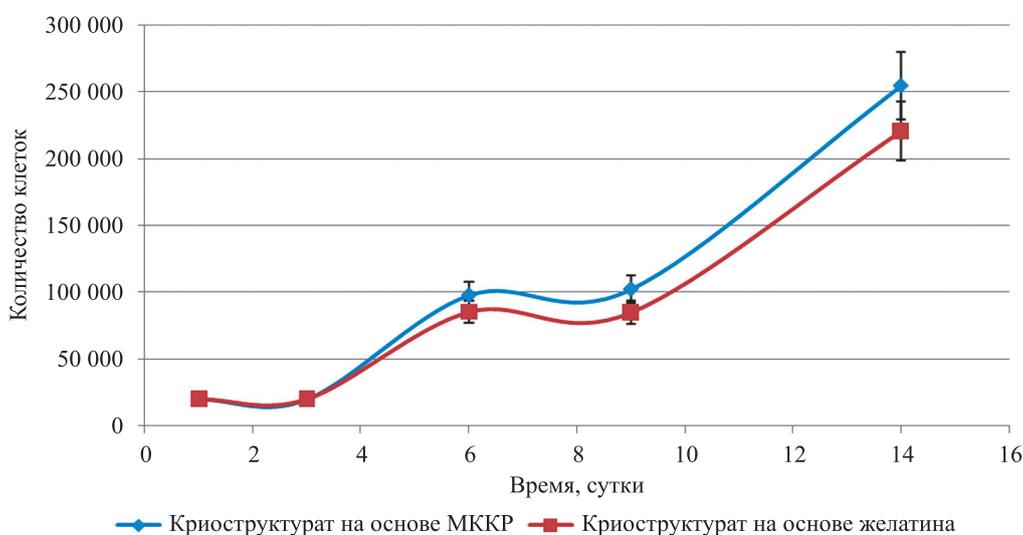


Рис. 5. Метаболическая кривая роста МСК ЖТч на исследуемых матрицах (тест с PrestoBlue™)

Fig. 5. Metabolic growth curve of human AD-MSCs on the tested matrices (Test with PrestoBlue™)

эксперимента на 14-е сутки. Замедление роста в указанный период, на наш взгляд, связано с заполнением клетками доступной поверхности макропористой матрицы и переходом к колонизации подлежащих слоев криоструктурата. Для обоих типов образцов наблюдали сходную динамику нарастания клеточной массы, но МСК ЖТч при культивировании на матрице из МККР пролиферировали на поздних сроках наблюдения (9 и 14 суток) более активно.

Создание КИК из клеток разных типов на криоструктурате из МККР

При заселении большим количеством клеток – 5×10^5 на образец – было показано, что как для культуры НерG2 (рис. 6), так и для EA.hy926 (рис. 7) практически все клетки адгезируются на поверхность образца и активно пролиферируют, образуя к концу эксперимента (для НерG2 – на 10-е сутки, для EA.hy926 – на 15-е сутки) значительные скопления.

Адгезированные клетки на криоструктурате из желатина также активно пролиферировали, но

в случае с НерG2 погибших клеток было больше (рис. 6, г). Отметим, что значимые различия отмечали в локализации клеточных скоплений. Если в случае с желатиновым диском наблюдали преимущественно распространение клеток по поверхности образца, то для диска из МККР выражена тенденция активной колонизации стенок крупных пор и каналов с заселением внутреннего объема макропористого носителя. Особенно четко это прослеживалось для эндотелиальных клеток на позднем сроке культивирования (рис. 7, б).

Использование технологии стекинга, т. е. смещения точки фокуса объектива микроскопа вглубь образца на глубину более 100 мкм с последующей программной обработкой изображения, показало, что клетки распространяются и во внутренний объем макропористого диска на глубину до 60 мкм (рис. 7, д).

Для криоструктуратов из желатина этот показатель был меньше и не превышал 50 мкм (рис. 7, е).

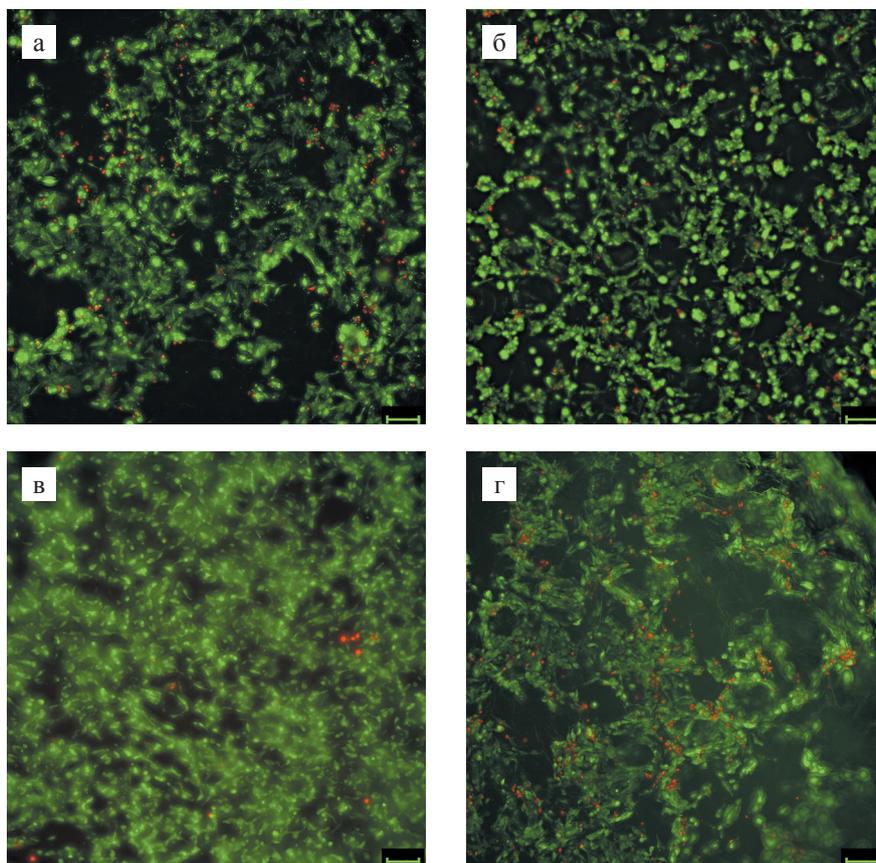


Рис. 6. Рост НерG2 на криоструктурированной матрице: а – 3 суток культивирования, б – 7 суток, криоструктурат из МККР; в – 3 суток культивирования, г – 7 суток, криоструктурат из желатина. Окрашивание Live/Dead™, зеленым цветом окрашены живые клетки, красным цветом окрашены мертвые клетки. $\times 100$. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 6. HepG2 growth on a cryostructured matrix: а – 3 days of culture; б – 7 days, MCCS-based cryostructure; в – 3 days of culture; г – 7 days, gelatin-based cryostructure. Live/Dead™ stain, live cells are stained in green, dead cells are stained in red. $\times 100$. Scale bar: 100 μm

Оценка функциональных свойств клеток HerG2 при культивировании на криоструктурате из МККР

Функциональную активность клеток HerG2 в КИК анализировали по синтезу альбумина и продук-

ции мочевины (табл. 1). В качестве контроля использовали культуральную среду такого же количества клеток на культуральном пластике.

В отдельном тесте сравнивали уровень продукции альбумина для КИК с различными количествами клеток (табл. 2).

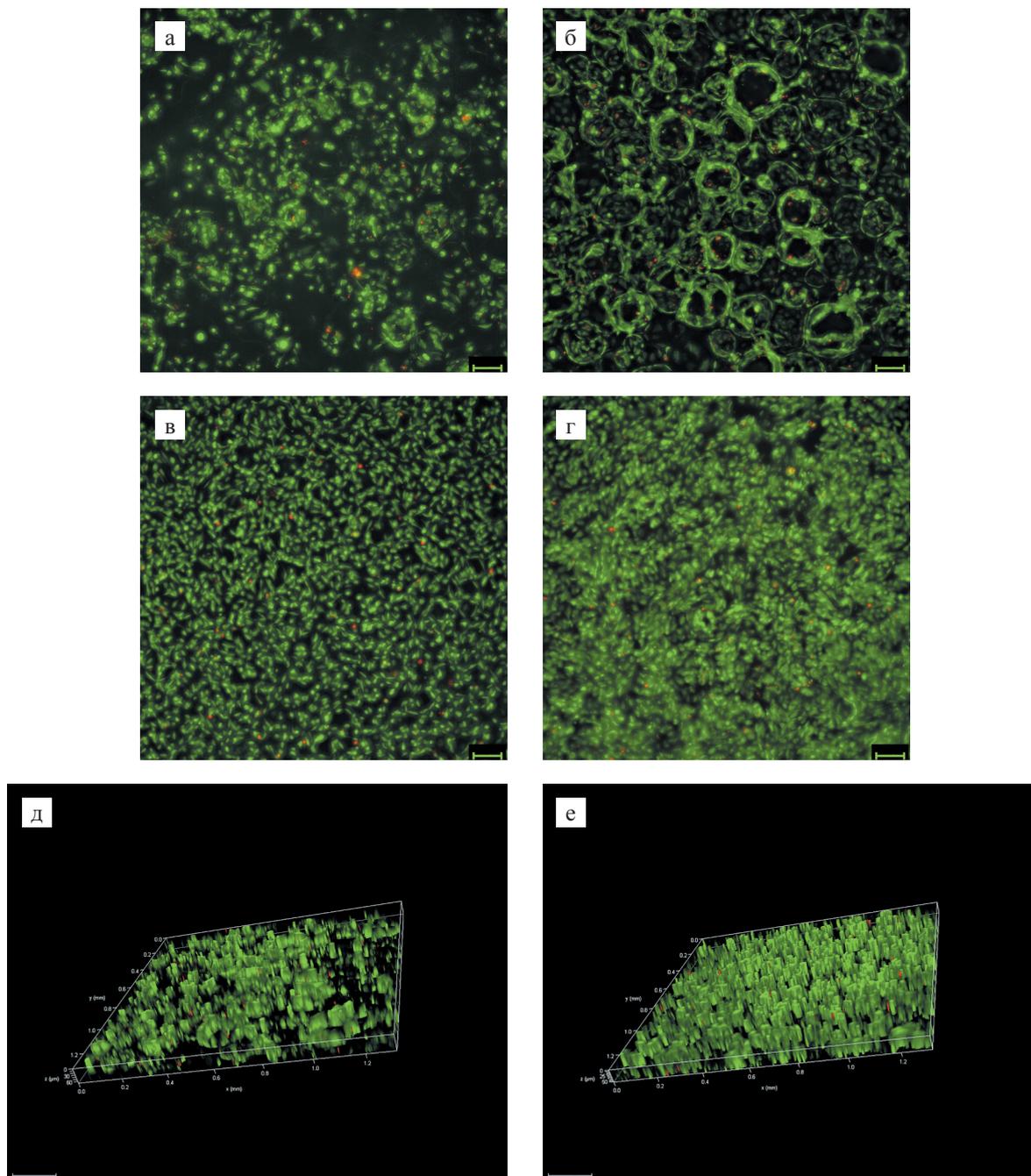


Рис. 7. Рост эндотелиальных клеток линии EA.hy926 на криоструктурированной матрице: а – 7 суток культивирования, б – 15 суток, криоструктурат из МККР; в – 7 суток культивирования, г – 15 суток, криоструктурат из желатина; д – 15 суток, распределение клеток в объеме криоструктурата из МККР; е – 15 суток, распределение клеток в объеме криоструктурата из желатина. Окрашивание Live/Dead™, зеленым цветом окрашены живые клетки, красным цветом окрашены мертвые клетки. Размер масштабной линейки: а-г – 100 мкм; д, е – 200 мкм

Fig. 7. EA.hy926 endothelial cell growth on cryostructured matrix: а – 7 days of culture; б – 15 days, MCCS-based cryostructure; в – 7 days of culture; г – 15 days, gelatin-based cryostructure; д – 15 days, cell distribution in the MCCS-based cryostructure; е – 15 days, cell distribution in the gelatin-based cryostructure. Live/Dead™ stain, live cells are stained in green, dead cells are stained in red. Scale bar: а-г – 100 μm; д, е – 200 μm

Таблица 1

Содержание альбумина и уровень мочевины в образцах культуральной среды на 10-е сутки культивирования клеток HepG2 на культуральном пластике (контроль)

Albumin content and urea level in culture medium on day 10 of culturing HepG2 cells on culture plastic (control)

	Альбумин, ммоль/мл	Мочевина, ммоль/л
Культивирование на пластике (контроль)	960 ± 102	1,2 ± 0,2
Культивирование на криоструктурате из МККР	1413 ± 183	1,7 ± 0,3
p	<0,050*	0,051

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

* – the differences are statistically significant (p < 0.05).

Таблица 2

Содержание альбумина в образцах культуральной среды на 10-е сутки культивирования КИК с разными количествами внесенных клеток HepG2

Albumin content in culture medium on day 10 of CEC cultivation with different amounts of HepG2 cells

Количество клеток в КИК	Альбумин, ммоль/мл
100 000	1323 ± 164
500 000	1413 ± 183
1 000 000	1963 ± 293

Отметим, что содержание альбумина и мочевины в образцах коррелировало с количеством клеток в КИК.

Полученные данные свидетельствуют о способности HepG2, посеянных на криоструктурате из МККР, поддерживать свою секреторную функцию на 10-е сутки культивирования на более высоком уровне по сравнению с культивированием клеток на пластике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показывают, что макропористый носитель клеток на основе криоструктурированного многокомпонентного концентрированного коллагенсодержащего раствора обладает большим пространством пор, где преобладают крупные и средние поры, образующие в толще матрикса сеть разветвленных каналов. Данная макропористая структура существенно улучшает экспансию клеток вглубь криоструктура на основе МККР по сравнению с криоструктуратами из желатина. Изученный в работе носитель клеток не цитотоксичен, поддерживает адгезию и пролиферацию разных типов клеток и фор-

мирование клеточно-инженерной конструкции, в которой клетки способны нормально функционировать.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН С.В. Готье. М.: Лаборатория знаний, 2018; 319 с.: ил. Transplantologija i iskusstvennye organy: uchebnik / Pod red. akad. RAN S.V. Gautier. M.: Laboratorija znaniy, 2018; 319: il. (In Russ.).
2. Yamamoto T, Randriantsilefisoa R, Sprecher CM, D'Este M. Fabrication of collagen-hyaluronic acid cryogels by directional freezing mimicking cartilage arcade-like structure. *Biomolecules*. 2022 Dec 3; 12 (12): 1809. doi: 10.3390/biom12121809.
3. Mirdamadi ES, Kalhori D, Zakeri N, Azarpira N, Solati-Hashjin M. Liver tissue engineering as an emerging alternative for liver disease treatment. *Tissue Eng Part B Rev*. 2020 Apr; 26 (2): 145–163. doi: 10.1089/ten.teb.2019.0233.
4. Zhang L, Guan Z, Ye JS, Yin YF, Stoltz JF, de Isla N. Research progress in liver tissue engineering. *Biomed Mater Eng*. 2017; 28 (s1): S113–S119. doi: 10.3233/BME-171632.
5. Wise JK, Yarin AL, Megaridis CM, Cho M. Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on oriented nanofibrous scaffolds: engineering the superficial zone of articular cartilage. *Tissue Eng Part A*. 2009 Apr; 15 (4): 913–921. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0109.
6. Daly AC, Kelly DJ. Biofabrication of spatially organized tissues by directing the growth of cellular spheroids within 3D printed polymeric microchambers. *Biomaterials*. 2019 Mar; 197: 194–206. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.12.028.
7. Schwab A, Hélarly C, Richards RG, Alini M, Eglin D, D'Este M. Tissue mimetic hyaluronan bioink containing collagen fibers with controlled orientation modulating cell migration and alignment. *Mater Today Bio*. 2020 Jun 1; 7: 100058. doi: 10.1016/j.mtbio.2020.100058.
8. Лозинский ВИ. Новое семейство макропористых и сверхмакропористых материалов биотехнологического назначения – полимерные криогели. *Известия РАН. Серия химическая*. 2008; (5): 996–1014. Lozinsky VI. Polymeric cryogels as a new family of macroporous and supermacroporous materials for biotechnological purposes. *Russ Chem Bull*. 2008; 57 (5): 1015–1032. doi: 10.1007/s11172-008-0131-7.
9. Lozinsky VI. Cryostructuring of polymer systems. 50.† Cryogels and cryotropic gel-formation: terms and definitions. *Gels*. 2018; 4 (3): 77. doi: 10.3390/gels4030077.
10. Henderson TMA, Ladewig K, Haylock DN, McLean KM, O'Connor AJ. Cryogels for biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2013; 1 (21): 2682–2695. doi: 10.1039/c3tb20280a.
11. Memic A, Colombani T, Eggermont LJ, Rezaeeyazdi M, Steingold J, Rogers ZJ et al. Latest advances in cryogel

- technology for biomedical applications. *Adv Ther.* 2019; 2 (4): 1800114. doi: 10.1002/adtp.201800114.
12. *Lozinsky VI.* Cryostructuring of polymeric systems. 55. Retrospective view on the more than 40-years studies performed in the A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds with respect of the cryostructuring processes in polymeric systems. *Gels.* 2020; 6 (3): 29. doi: 10.3390/gels6030029.
 13. *Shiekh PA, Andrabi SV, Singh A, Majumder S, Kumar A.* Designing cryogels through cryostructuring of polymeric matrices for biomedical applications. *Eur Polym J.* 2021; 144; 110234. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2020.110234.
 14. *Ma Y, Wang X, Su T, Lu F, Chang Q, Gao J.* Recent advances in macroporous hydrogels for cell behavior and tissue engineering. *Gels.* 2022 Sep 21; 8 (10): 606. doi: 10.3390/gels8100606.
 15. *Omidian H, Chowdhury SD, Babanejad N.* Cryogels: advancing biomaterials for transformative biomedical applications. *Pharmaceutics.* 2023 Jun 27; 15 (7): 1836. doi: 10.3390/pharmaceutics15071836.
 16. *Lozinsky VI, Okay O.* Basic principles of cryotropic gelation. *Adv Polym Sci.* 2014; 263: 49–102. doi: 10.1007/978-3-319-05846-7_2.
 17. *Севастьянов ВИ, Григорьев АМ, Басок ЮБ, Кирсанова ЛА, Василец ВН, Малкова АП и др.* Биосовместимые и матричные свойства полилактидных губок. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (2): 82–90. *Sevastianov VI, Grigoriev AM, Basok YuB, Kirsanova LA, Vasilets VN, Malkova AP et al.* Biocompatible and matrix properties of polylactide scaffolds. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (2): 82–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-82-90>.
 18. *Bhaskar B, Rao PS, Kasoju N, Nagarjuna V, Baadhe RR (Eds.).* Biomaterials in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. From Basic Concepts to State of the Art Approaches. Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2021; 1039. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0002-9>.
 19. *Sevastianov VI, Basok YB, Kirsanova LA, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA et al.* A Comparison of the Capacity of Mesenchymal Stromal Cells for Cartilage Regeneration Depending on Collagen-Based Injectable Biomimetic Scaffold Type. *Life (Basel).* 2021 Jul 27; 11 (8): 756. doi: 10.3390/life11080756.
 20. *Севастьянов ВИ, Перова НВ.* Биополимерный гетерогенный гидрогель Сферо®ГЕЛЬ – инъекционный биодеградируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины. *Практическая медицина.* 2014; 8 (84): 120–126. *Sevast'yanov VI, Perova NV.* Biopolimernyyu geterogennyu gidrogel' Sfero®GEL' – in'ektsionnyu biodegradiruemyu implantat dlya zamestitel'noy i regenerativnoy meditsiny. *Prakticheskaya meditsina.* 2014; 8 (84): 120–126.
 21. *DeQuach JA, Mezzano V, Miglani A, Lange S, Keller GM, Sheikh F, Christman KL.* Simple and high yielding method for preparing tissue specific extracellular matrix coatings for cell culture. *PLoS ONE.* 2010; 5 (9): e13039. doi: 10.1371/journal.pone.0013039.
 22. *Лозинский ВИ, Кулакова ВК, Колосова ОЮ, Басок ЮБ, Григорьев АМ, Перова НВ, Севастьянов ВИ.* Биополимерный материал для клеточно-инженерных и/или тканеинженерных конструкций и способ его получения. Пат. РФ № 2774947 (2021); Б.И. № 18 (2022). *Lozinskiy VI, Kulakova VK, Kolosova OYu, Basok YuB, Grigor'ev AM, Perova NV, Sevast'yanov VI.* Biopolimernyyu material dlya kletочно-inzhenernykh i/ili tkaneinzhenernykh konstruksiy i sposob ego polucheniya. Pat. RF № 2774947 (2021); В.И. № 18 (2022).
 23. *Григорьев АМ, Басок ЮБ, Кириллова АД, Сургученко ВА, Шмерко НП, Кулакова ВК и др.* Криогенно-структурированный гидрогель на основе желатина как резорбируемая макропористая матрица для биомедицинских технологий. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (2): 83–93. *Grigoriev AM, Basok YuB, Kirillova AD, Surguchenko VA, Shmerko NP, Kulakova VK et al.* Cryogenically structured gelatin-based hydrogel as a resorbable macroporous matrix for biomedical technologies. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (2): 83–93. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-83-93>.
 24. *Lozinsky VI, Kulakova VK, Grigoriev AM, Podorozhko EA, Kirsanova LA, Kirillova AD et al.* Cryostructuring of polymeric systems: 63. Synthesis of two chemically tanned gelatin-based cryostructures and evaluation of their potential as scaffolds for culturing of mammalian cells. *Gels.* 2022 Oct 28; 8 (11): 695. doi: 10.3390/gels8110695.
 25. *Novikov I, Subbot A, Turenok A, Mayanskiy N, Chebotar I.* A rapid method of whole cell sample preparation for scanning electron microscopy using neodymium chloride. *Micron.* 2019; 124: 102687. doi: 10.1016/j.micron.2019.102687.
 26. Межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*». *Mezhgosudarstvennyj standart GOST ISO 10993-5-2011 «Izdeliya medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstviya medicinskih izdelij. Chast' 5. Issledovanie na citotoksichnost': metody in vitro».*

Статья поступила в редакцию 21.09.2023 г.

The article was submitted to the journal on 21.09.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-121-129

ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ХОНДРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

А.Д. Белова¹, Ю.Б. Басок¹, А.М. Григорьев¹, Л.А. Кирсанова¹, Е.Г. Кузнецова¹,
И.В. Вахрушев², А.В. Ковалев³, К.Н. Ярыгин², В.И. Севастьянов¹

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: изучить влияние кондиционированной среды от мезенхимальных стромальных клеток (МСК) из различных источников на пролиферацию хондроцитов человека. **Материалы и методы.** Для подтверждения функциональной активности хондроциты культивировали в составе клеточно-инженерной конструкции (КИК) хряща, включающей 5×10^5 клеток и 5 мг тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного хряща. Кондиционированную среду получали после культивирования МСК жировой ткани человека (ЖТч), пульпы молочного зуба и Вартонова студня пуповины в полной ростовой среде (ПРС). Для оценки влияния секрета МСК на пролиферацию хондроцитов кондиционированную среду, разбавленную в соотношении 1 : 1 с ПРС, вносили в лунки с хондроцитами. Влияние МСК на пролиферацию хондроцитов человека изучали при непрямом сокультивировании клеток в ПРС с использованием вставок Transwell. На дно нижней камеры наносили 5×10^4 МСК, в верхнюю камеру помещали 5×10^4 хондроцитов человека и 5 мг матрикса. Пролиферацию хондроцитов оценивали на 7-е и 14-е сутки путем количественного определения ДНК. В качестве маркера секреторной активности МСК в кондиционированной среде определяли содержание интерлейкина-6. Морфологию образцов исследовали с использованием гистологических методов окрашивания. **Результаты.** Способность хондроцитов вырабатывать характерный для хряща внеклеточный матрикс была подтверждена при формировании КИК хряща с тканеспецифическим матриксом в хондрогенной дифференцировочной среде. При сравнении влияния кондиционированной среды от МСК из различных источников на рост хондроцитов человека *in vitro* наблюдалось повышение пролиферации во всех образцах в сравнении с контролем. Непрямое сокультивирование МСК с хондроцитами в составе КИК показало повышение количества ДНК во все образцах к 14-м суткам, при этом количество ДНК в образце с кондиционированной средой от МСК ЖТч значительно превышало контроль. **Заключение.** Проведенные исследования по изучению влияния кондиционированной среды от МСК на пролиферацию хондроцитов в 2D-культуре указывают на возможный регенераторный потенциал МСК по восстановлению хрящевой ткани. В рамках данной работы мы не выявили достоверных различий в действии секрета МСК из различных источников на пролиферацию хондроцитов, однако в дальнейшем целесообразно проведение дополнительных исследований *in vivo*.

Ключевые слова: хрящевая ткань, мезенхимальные стромальные клетки, кондиционированная среда, тканевая инженерия.

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

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

EVALUATION OF THE EFFECT OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS FROM DIFFERENT SOURCES ON HUMAN CHONDROCYTE PROLIFERATION

A.D. Belova¹, Yu.B. Basok¹, A.M. Grigoriev¹, L.A. Kirsanova¹, E.G. Kuznetsova¹,
I.V. Vakhrushev², A.V. Kovalev³, K.N. Yarygin², V.I. Sevastianov¹

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

² Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

³ Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

Objective: to study the effect of a conditioned medium of mesenchymal stromal cells (MSCs) from different sources on human chondrocyte proliferation. **Materials and methods.** To confirm functional activity, chondrocytes were cultured in a cartilage cell-engineered construct (CEC), including 5×10^5 cells and 5 mg of tissue-specific matrix from decellularized cartilage. The conditioned medium was obtained after culturing MSCs derived from human adipose tissue (AT), MSCs derived from the pulp of primary teeth and MSCs isolated from umbilical cord-derived Wharton's jelly in a complete cell growth medium (CCGM). To evaluate the effect of MSC-derived secretome on chondrocyte proliferation, the conditioned medium, diluted 1 : 1 with CCGM, was added to wells containing chondrocytes. The effect of MSCs on human chondrocyte proliferation was studied by indirectly co-culturing cells in CCGM using Transwell inserts. 5×10^4 MSCs were applied to the bottom of the lower chamber, and 5×10^4 human chondrocytes and 5 mg of matrix were placed in the upper chamber. Chondrocyte proliferation was assessed at days 7 and 14 by DNA quantification. Interleukin-6 content was determined as a marker of secretory activity of MSCs in the conditioned medium. The morphology of the samples was studied using histological staining methods. **Results.** The ability of chondrocytes to produce cartilage-specific extracellular matrix was confirmed when forming cartilage CEC with tissue-specific matrix in a chondrogenic differentiation medium. When comparing the effect of the conditioned medium of MSCs obtained from different sources on the growth of human chondrocytes in vitro, increased proliferation was observed in all samples compared to controls. Indirect co-culture of MSCs with chondrocytes as part of CEC showed increased DNA amount in all samples at day 14, with the amount of DNA in the sample with MSC conditioned medium significantly higher than the control. **Conclusion.** Studies on the effect of MSC conditioned medium on chondrocyte proliferation in 2D culture indicate a possible regenerative potential of MSCs for cartilage tissue repair. Within the scope of this work, we did not identify significant differences in the effect of secretome derived from MSCs that were obtained from different sources on chondrocyte proliferation. However, additional in vivo studies are warranted in the future.

Keywords: cartilage tissue, mesenchymal stromal cells, conditioned medium, tissue engineering.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) представляет собой заболевание, характеризующееся недостаточностью функции сустава, в основе которого лежат деструктивные структурные изменения гиалинового суставного хряща с последующими дегенеративными процессами подлежащей кости [1, 2]. Заболеваемость ОА в мире с каждым годом растет, что приводит к увеличению уровня инвалидизации населения в целом [3].

Суставной хрящ состоит из хондроцитов и внеклеточного матрикса (ВКМ), включающего коллагены (в основном коллаген II типа), протеогликаны и неколлагеновые белки [4]. На ранних стадиях ОА колленного сустава наблюдаются изменения в структуре коллагена и протеогликанов, приводящие к эрозиям суставного хряща. В ответ на эрозию хряща хондроциты проходят фазу гипертрофической активности, продуцируя медиаторы воспаления, которые спо-

собствуют дальнейшей деградации хряща. Конечной стадией является апоптоз хондроцитов, смещающий баланс синтеза и катаболизма коллагена и протеогликанов в сторону катаболизма. Экспрессия коллагена II типа снижается во время роста хондроцитов, следовательно, зрелые хондроциты не способны производить коллаген II типа *de novo* [3, 5–7]. Ситуация усугубляется отсутствием кровоснабжения и низким уровнем метаболизма в хряще, что ведет к его ограниченной способности к самовосстановлению [8, 9].

Среди способов лечения ОА можно выделить симптоматическую терапию, заключающуюся в применении обезболивающих средств, а также радикальное хирургическое вмешательство [10, 11]. Однако применение таких методов не всегда приводит к нужным результатам [12]. Поэтому в последние годы проявляется большой интерес к разработке менее инвазивных, но более перспективных клеточных

технологий для восстановления структуры хрящевой ткани и лечения ОА.

Последние несколько десятилетий мезенхимальные стволовые клетки (МСК) находятся в центре внимания благодаря своему высокому терапевтическому потенциалу. Клеточная терапия МСК применяется для лечения различных заболеваний, в том числе и ОА, которым страдают 13% населения России старше 18 лет [13–16]. К преимуществам применения МСК можно отнести их высокий хондрогенный потенциал, широкую доступность источников для выделения (костный мозг, жировая ткань, пульпа молочного зуба, Вартонов студень, пуповина, а также то, что МСК не индуцируют иммунный ответ «трансплантат против хозяина» [17–22].

Хотя МСК и присутствуют во многих тканях, их общее количество в организме невелико, в то время как протоколы клеточной терапии обычно требуют сотен миллионов МСК на курс лечения, что требует дополнительного времени для их культивирования *in vitro*. Исследования показали, что время имплантации МСК обычно слишком короткое, чтобы оказать эффективное терапевтическое воздействие [22]. К тому же ряд исследований указывают на низкий процент (<1%) выживания МСК через неделю после их введения [23]. Это позволяет предположить, что основные эффекты МСК основаны на паракринных механизмах, опосредованных продуцированием и секрецией МСК широкого спектра цитокинов, хемокинов и факторов роста [24].

В связи с этим большой интерес вызывает применение бесклеточных препаратов на основе секретомы МСК – кондиционированных сред. На моделях *in vivo* было продемонстрировано, что кондиционированная среда от МСК из различных источников столь же эффективна, как и трансплантация соответствующих МСК [22]. Предполагается, что секретомы МСК сможет стимулировать внутренний регенераторный потенциал хряща благодаря секреции различных молекул, например, интерлейкина (IL)-1 β , IL-6, IL-10, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), простогландина E2 (PGE2), трансформирующего фактора роста (TGF- β) и других [25].

Заметим, что такой метод направлен не только на симптоматическое лечение или на замедление развития ОА, но самое главное – на восстановление структуры хрящевой ткани. Более того, преимуществом использования бесклеточных препаратов является иммуносовместимость, исключающая выбор доноров и реципиентов при терапии [26]. При этом МСК имеют разные характеристики в зависимости от происхождения, а идеальный источник МСК для использования при лечении ОА коленных суставов до сих пор не определен.

Целью работы являлось изучение влияния кондиционированной среды от МСК из различных источников на пролиферацию хондроцитов человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выделение клеток

Культуры МСК Вартонова студня пуповины и МСК пульпы молочного зуба (МСК ПМЗ) были получены из коллекции клеточных культур лаборатории клеточной биологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича». Хондроциты реберного хряща человека получены из коллекции клеточных культур ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России. Источником МСК жировой ткани человека (ЖТч) была подкожная жировая клетчатка здорового донора, полученная при информированном добровольном согласии.

Фенотип клеток МСК ПМЗ, МСК ЖТч и МСК Вартонова студня был исследован на соответствие критериям мультипотентности методом проточной цитофлуориметрии в предыдущих исследованиях [27].

Культивирование хондроцитов на тканеспецифическом матриксе

Для подтверждения способности формировать клеточно-инженерную конструкцию (КИК) хряща хондроциты человека культивировали на близком по составу к естественному ВКМ тканеспецифическом матриксе из децеллюляризованного хряща свиньи, полученном по ранее разработанной нами методике [28].

КИК хряща состояли из 5×10^5 клеток и 5 мг матрикса. Матрикс заселяли клетками путем вращения в пробирках с культуральной средой на программируемом шейкере Multi Bio 3D (Biosan, Латвия). Первые 5 суток КИК культивировали в полной ростовой среде (ПРС), содержащей DMEM/F12 («ПанЭко», Россия) (1 : 1) с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (Cytiva, США), 1% антибиотика-антимикотика (Thermo Fisher Scientific, США) и 2 мМ L-глутамин («ПанЭко», Россия). Затем ПРС заменяли на хондрогенную дифференцировочную среду, содержащую DMEM High Glucose с добавкой GlutaMAX (Thermo Fisher Scientific, США), 10% ITS+ (Corning, США), 1% пируват натрия (Thermo Fisher Scientific, США), 0,25% L-аскорбат-2-фосфата (Sigma-Aldrich, США), 0,0001% дексаметазона (Merck, ФРГ), 0,002% TGF- β 1 (Thermo Fisher Scientific, США) и 1% антибиотика-антимикотика (Thermo Fisher Scientific, США). Замену среды осуществляли каждые трое суток.

Оценку жизнеспособности клеток в составе КИК исследовали методом флуоресцентного окрашивания с применением красителя LIVE/DEAD (Thermo Fisher Scientific, США) и микроскопа Leica DMI8 Thunder (Leica Microsystems, ФРГ).

Морфологию КИК исследовали на 21-е сутки культивирования с применением гистологического окрашивания.

Получение кондиционированной среды

МСК ЖТч, МСК ПМЗ, МСК Вартонова студня пуповины и хондроциты человека культивировали во флаконах 75 см². Для эксперимента были использованы клетки третьего пассажа. Замену ПРС осуществляли раз в трое суток. Кондиционированную среду собирали на 10-е сутки культивирования (при достижении конfluenceности монослоя >70%) перед началом эксперимента и хранили при +4 °С. Степень конfluenceности монослоя клеток определяли визуально с применением инвертированного светового микроскопа Nikon Eclipse TS100 (Nikon, Япония).

Исследование пролиферации хондроцитов в 2D-культуре

Для оценки влияния кондиционированных сред от различных типов МСК хондроциты культивировали в 24-луночных планшетах. Кондиционированную среду, разбавленную в соотношении 1 : 1 с ПРС, вносили в лунки с хондроцитами (3000 клеток на лунку). Прижизненное наблюдение за клетками и фотосъемку, а также определение степени конfluenceности монослоя хондроцитов выполняли с помощью системы прижизненного наблюдения за клетками и анализа динамических процессов в культуральной среде IncuCyte Zoom System (Essen BioScience, США). Контролем служила кондиционированная среда от хондроцитов, разбавленная в соотношении 1 : 1 с ПРС.

Сокультивирование хондроцитов и мезенхимальных стромальных клеток

Влияние МСК на пролиферацию хондроцитов человека изучали при непрямом сокультивировании клеток в ПРС с использованием вставок Transwell с поликарбонатной мембраной для 24-луночных планшетов с размером пор 3 мкм (Corning, США). На дно нижней камеры наносили 5×10^4 МСК. В верхнюю камеру помещали 5×10^4 хондроцитов человека и 5 мг тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного хряща свиньи. Контролем служили планшеты с Transwell, содержащие хондроциты в обеих камерах. Пролиферацию хондроцитов на 7-е и 14-е сутки оценивали путем количественного определения ДНК с применением флуоресцентного кра-

сителя Quant-iT Picogreen (Thermo Fisher Scientific, США).

Определение содержания ДНК

ДНК выделяли с применением набора реагентов DNeasy Blood&Tissue Kit (QIAGEN, ФРГ) согласно инструкции, предложенной производителем. Для определения ДНК использовали набор Quant-iT Picogreen (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя и планшетный ридер Spark 10M (Tecan Trading, Швейцария) при длине волны 520 нм.

Определение содержания IL-6 в кондиционированной среде

В качестве маркера секреторной активности МСК в кондиционированной среде мы определяли содержание цитокина интерлейкина-6 (IL-6) методом твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Метод основан на трехстадийном анализе с применением моно- и поликлональных антител к IL-6. Порядок проведения анализа рекомендован производителем в инструкции к набору. Для количественного определения концентрации IL-6 применяли планшетный ридер при длине волны 450 нм.

Гистологическое исследование

Образцы фиксировали в 10% растворе формалина, промывали в проточной воде и обезживали в спиртах восходящей концентрации, выдерживали в смеси этанола с хлороформом, затем в хлороформе и заливали в парафин. Срезы депарафинировали, регидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим и по методу Массона. Анализ и фотосъемку препаратов проводили с использованием инвертированного микроскопа Nikon Eclipse Ti (Nikon, Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунофенотипический профиль экспрессии маркеров в клетках МСК ПМЗ, МСК ЖТч и МСК Вартонова студня был исследован нами в предыдущей работе и соответствовал критериям мультипотентности МСК, предъявляемым Международным обществом клеточной терапии (ISCT) [29]. Все первичные культуры характеризовались высокой экспрессией CD29, CD44, CD49b, CD73 и CD90, при этом экспрессии CD34, CD45 или HLA-DR не наблюдалось [27].

Окрашивание КИК флуоресцентным красителем LIVE/DEAD позволило определить значительную массу жизнеспособных хондроцитов на поверхности матрикса из децеллюляризованного хряща (рис. 1).

При культивировании хондроцитов в дифференцировочной среде в составе КИК хряща на 21-е сутки

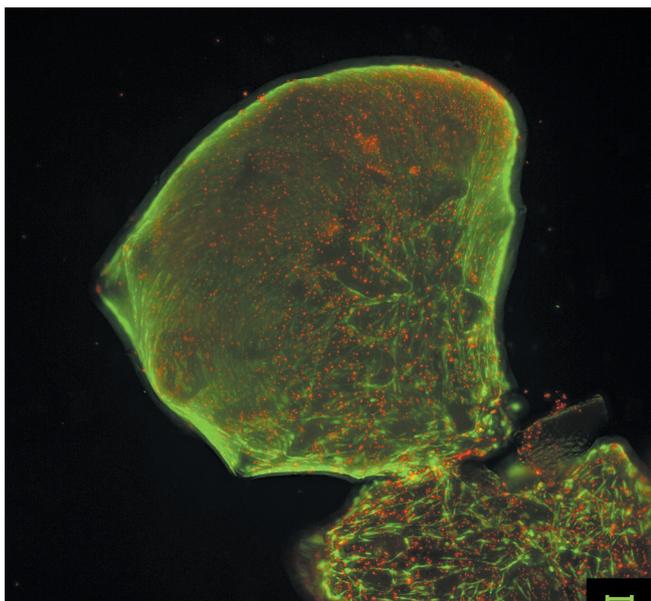


Рис. 1. Исследование жизнеспособности хондроцитов человека в КИК хряща на 21-е сутки культивирования. Окрашивание LIVE/DEAD. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 1. Examination of human chondrocyte viability in cartilage CEC at day 21 of culturing. LIVE/DEAD staining. Scale bar: 100 μ m

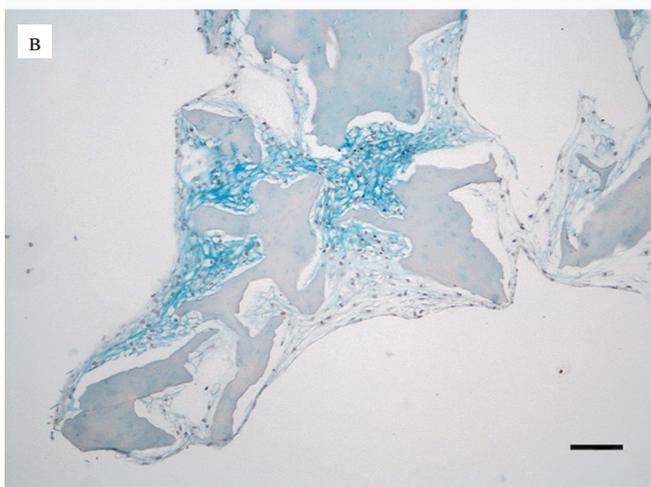
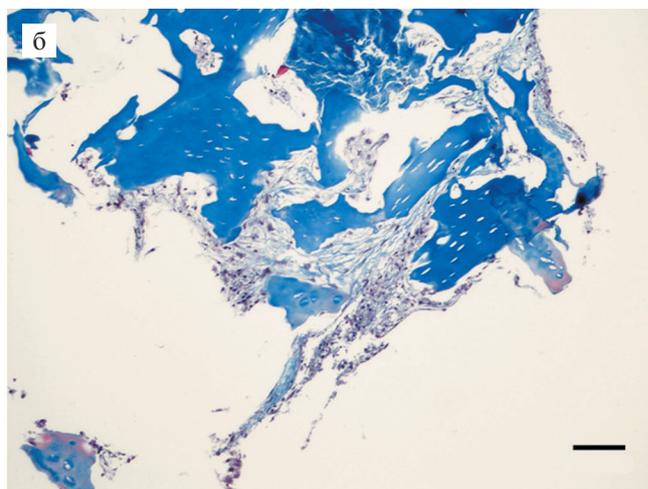
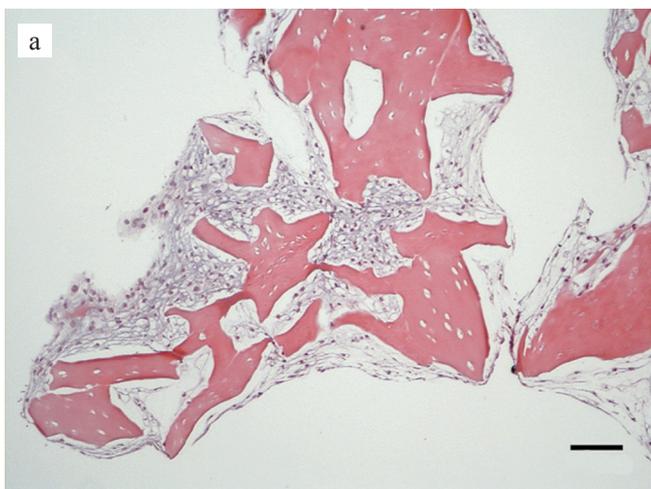


Рис. 2. Рост хондроцитов человека на тканеспецифическом матрице из децеллюляризованного хряща свиньи в хондрогенной культуральной среде на 21-е сутки культивирования: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – окрашивание по методу Массона; в – окрашивание альциановым синим. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 2. Growth of human chondrocytes on tissue-specific matrix from decellularized pig cartilage in a chondrogenic culture medium on day 21 of cultivation: а – H&E stain; б – Masson's trichrome stain; в – Alcian blue stain. Scale bar: 100 μ m

культивирования мы наблюдали образование крупных скоплений микрочастиц хряща, объединенных клетками – конгломератов (рис. 2). На поверхности всех микрочастиц хряща визуализировались клетки, при этом вся клеточная популяция характеризовалась полиморфностью. Так, на периферии можно было обнаружить фибробластоподобные клетки, тогда как в центральной зоне распространялись клетки округлой формы. Кроме того, клеточный рост сопровождался значительной выработкой ВКМ.

На 21-е сутки культивирования в образцах КИК при окрашивании по методу Массона можно было увидеть положительную реакцию на коллаген (рис. 2, б), при этом коллагеновые волокна распределялись равномерно по всему объему ВКМ. При окрашивании альциановым синим (рис. 2, в) ВКМ также имел положительную реакцию. Заметим, что часть клеток имела лакунообразную морфологию, типичную для хондроцитов.

Благодаря своим регенеративным свойствам секретом МСК рассматривается как перспективное средство лечения заболеваний суставного хряща [30]. При этом состав и действие кондиционированной среды от МСК будет различаться в зависимости от источника клеток, методов и условий их культивиро-

вания. В связи с этим мы сравнили влияние кондиционированной среды, полученной от МСК из различных источников, на рост культуры хондроцитов человека *in vitro*.

Изображения, полученные с применением системы прижизненной визуализации клеток, демонстрируют увеличение количества хондроцитов на культуральном пластике со временем. Спустя сутки культивирования количество клеток во всех образцах значимо не различалось. Как на 7-е, так и на 14-е сутки наблюдения в контрольном образце (ПРС, разбавленная 1 : 1 с кондиционированной средой от хондроцитов) можно было наблюдать снижение пролиферации в сравнении с образцами опытных групп.

Конфлюентность монослоя хондроцитов на 7-е сутки при культивировании в присутствии кондиционированной среды от МСК ПМЗ и МСК ЖТч превышала в 1,2 раза значение контрольного образца, а в присутствии кондиционированной среды от МСК Вартонова студня пуповины – в 1,4 раза. На 14-е сутки конфлюентность монослоя в опытных образцах превышала контроль в 1,2 раза (рис. 4).

В таблице представлены данные по влиянию паракринного действия МСК различного происхож-

дения на количественное содержание ДНК в КИК, состоящих из хондроцитов и тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного хряща свиньи, при их непрямом сокультивировании в ячейках Transwell. На 7-е сутки меньше всего ДНК оказалось в образцах с кондиционированной средой от МСК ЖТч, при этом на 14-е сутки во всех образцах наблюдался рост клеток, и соответственно, повышение количества ДНК. При этом количество ДНК в образце с кондиционированной средой от МСК ЖТч значимо превышало контроль ($p < 0,05$).

На 14-е сутки культивирования различия между образцами были незначительными, что может говорить об относительно одинаковом воздействии кондиционированной среды от различных МСК на пролиферацию хондроцитов в рамках данного эксперимента.

Многие исследовательские работы выявили фундаментальную роль секрета МСК как активного вещества, способного модулировать клеточные ответы и сигнальные пути, тем самым способствуя восстановлению тканей [31]. Одним из компонентов секрета МСК является IL-6 – многофункциональный цитокин, который является важным фактором

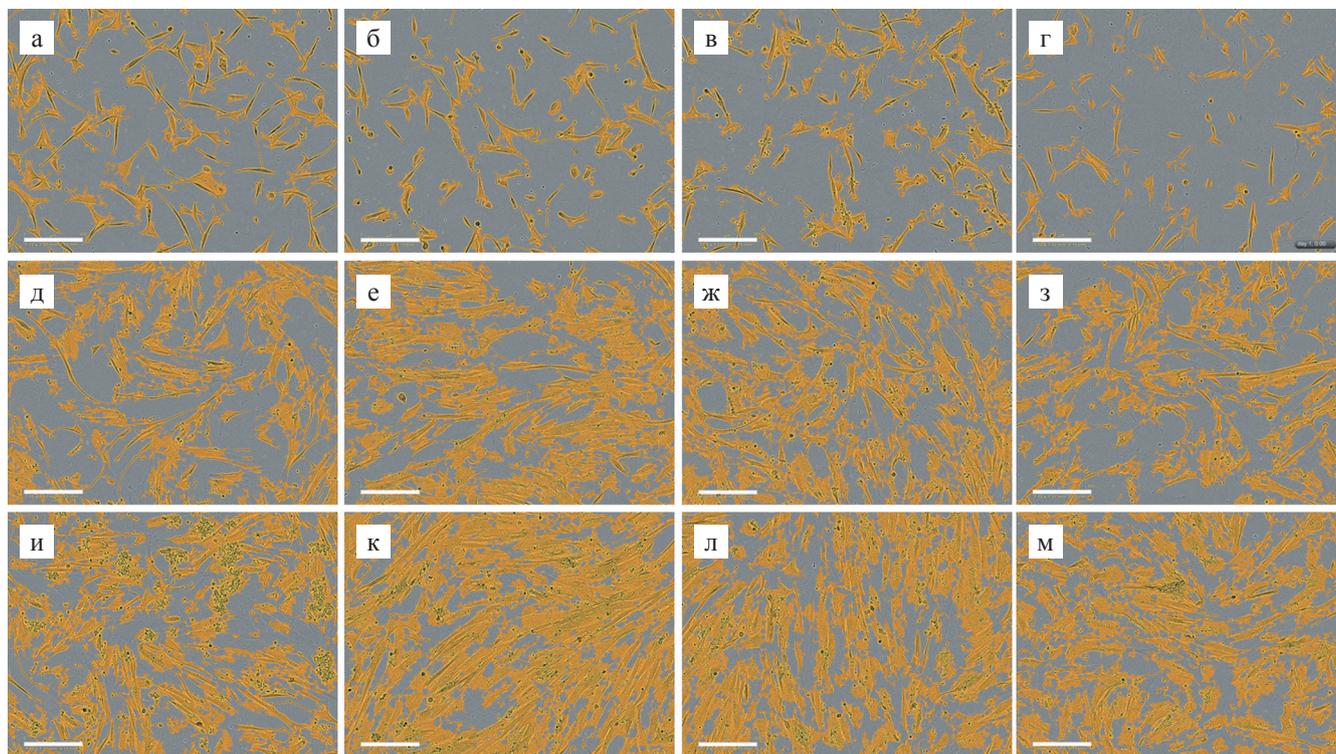


Рис. 3. Влияние кондиционированной среды на пролиферацию хондроцитов человека в 2D-культуре: а–г – 24 часа; д–з – 7 суток; и–м – 14 суток; а, д, и – кондиционированная среда от МСК ПМЗ; б, е, к – кондиционированная среда от МСК ЖТч; в, ж, л – кондиционированная среда от МСК Вартонова студня пуповины; г, з, м – кондиционированная среда от хондроцитов (контроль). Размер масштабной линейки 300 мкм

Fig. 3. Effect of conditioned medium on human chondrocyte proliferation in a 2D culture: а–г – 24 hours; д–з – day 7; и–м – day 14; а, д, и – conditioned medium of dental pulp MSCs; б, е, к – conditioned medium of AT-MSCs; в, ж, л – conditioned medium of umbilical cord-derived Wharton’s jelly MSCs; г, з, м – conditioned medium of chondrocytes (control). Scale bar: 300 μm

в различных физиологических процессах, включая иммунную регуляцию, гемопоэз и воспаление, а также модулирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [32].

Для выявления разницы в секреции цитокинов у МСК ПМЗ, МСК ЖТч и МСК Вартонова студня было проведено сравнение концентрации IL-6 в кондиционированной среде на 1-е, 3-и и 6-е сутки культивирования. Так, на 3-и и 6-е сутки культивирования концентрация IL-6 во всех образцах была почти в два раза больше (3-и сутки: МСК ПМЗ – $3,89 \pm 0,31$ нг/мл, МСК ЖТч – $26,99 \pm 1,22$ нг/мл, МСК Вартонова студня >70 нг/мл; 6-е сутки: $3,72 \pm 0,44$, $22,08 \pm 3,71$ и >70 нг/мл соответственно), чем на первые сутки культивирования ($1,85 \pm 0,07$, $16,94 \pm 0,68$ и >70 нг/мл соответственно). Это подтверждает активную клеточную пролиферацию и секрецию активных факторов со временем.

Вероятно, разница во влиянии кондиционированной среды от МСК, выделенных из разных источников, на пролиферацию хондроцитов человека, а также разница в секреции IL-6 опосредована исходным микроокружением (нишей) МСК. Стоит отметить, что МСК содержатся во многих тканях организма, но для лечения ОА широко изучаются лишь МСК из костного мозга и жировой ткани [12]. При этом количество МСК в костном мозге невелико, оно также снижается с возрастом донора, а процедура забора клеток достаточно травматична. В связи с этим начали появляться исследования по изучению альтернативных источников получения МСК, в том числе пульпы зуба и Вартонова студня пуповины. Было показано положительное влияние МСК, выделенных из Вартонова студня пуповины, на регенерацию поврежденного гиалинового хряща у свиней [33]. Nowzari et al. показали регенераторный

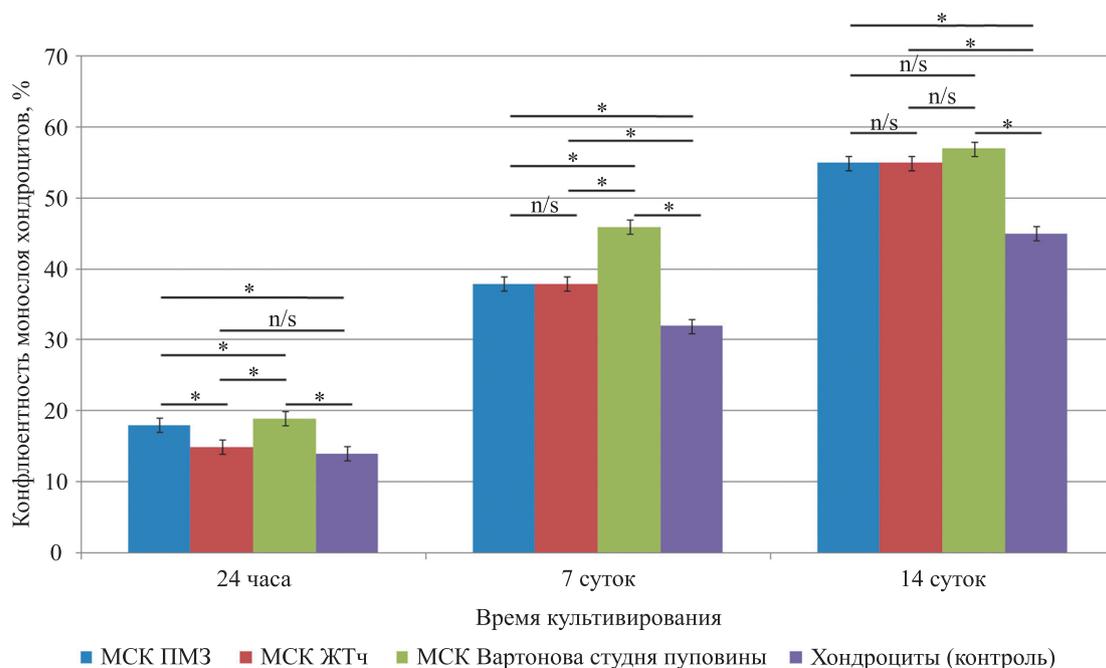


Рис. 4. Конфлюентность монослоя хондроцитов в присутствии кондиционированных сред от МСК из различных источников (n/s – нет статистически значимых различий; * – есть различия при $p < 0,05$)

Fig. 4. Chondrocyte monolayer confluency in the presence of conditioned media from MSCs obtained from different sources (n/s – no statistically significant differences; * – there are differences at $p < 0.05$)

Таблица

Пролиферация хондроцитов на децеллюляризованном хряще свиньи на 7-е и 14-е сутки непрямого сокультивирования в Transwell с мезенхимальными стромальными клетками из различных источников

Proliferation of chondrocytes on decellularized porcine cartilage on days 7 and 14 of indirect co-culture in Transwell with mesenchymal stromal cells from various sources

Время культивирования	ДНК, мкг/КИК			
	МСК ПМЗ	МСК ЖТч	МСК Вартонова студня пуповины	Хондроциты (контроль)
7 суток	$0,57 \pm 0,25$	$0,36 \pm 0,14$	$0,80 \pm 0,11$	$0,51 \pm 0,25$
14 суток	$1,20 \pm 0,09$	$1,34 \pm 0,15$	$1,24 \pm 0,27$	$0,90 \pm 0,26$

потенциал МСК пульпы зуба человека и их секрета на модели ОА, индуцированном коллагеназой, у крыс [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования по изучению влияния кондиционированной среды от МСК ЖТч, МСК ПМЗ и МСК Вартонова студня пуповины на пролиферацию хондроцитов человека в 2D-культуре указывают на возможный регенераторный потенциал МСК по восстановлению хрящевой ткани. В рамках данной работы мы не выявили достоверных различий в действии секрета МСК из различных источников на хондроциты при непрямом сокультивировании, однако в дальнейшем целесообразно проведение дополнительных исследований *in vivo*.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №s21-15-00251, <https://rscf.ru/project/21-15-00251/>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 70–81. Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. Rheumatology Science and Practice. 2018; 56 (1): 70–81. [In Russ, English abstract]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-70-81.*
2. *Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. The Lancet. 2019; 393 (10182): 1745–1759. doi: 10.1016/s0140-6736(19)30417-9. PMID: 31034380.*
3. *Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? An Update. Int J Mol Sci. 2023; 24 (7): 6405. doi: 10.3390/ijms24076405. PMID: 37047377.*
4. *Hsueh MF, Önerfjord P, Kraus VB. Biomarkers and proteomic analysis of osteoarthritis. Matrix Biol. 2014; 39: 56–66. doi: 10.1016/j.matbio.2014.08.012. PMID: 25179675.*
5. *Chow YY, Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. Mediators Inflamm. 2020; 2020: 8293921. doi: 10.1155/2020/8293921. PMID: 32189997.*
6. *Aaron RK, Racine J, Dyke JP. Contribution of circulatory disturbances in subchondral bone to the pathophysiology of osteoarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2017; 19 (8): 49. doi: 10.1007/s11926-017-0660-x. PMID: 28718064.*
7. *Sanchez C, Bay-Jensen AC, Pap T, Dvir-Ginzberg M, Quasnicka H, Barrett-Jolley R et al. Chondrocyte secretome: a source of novel insights and exploratory bio-*
8. *markers of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2017; 25 (8): 1199–1209. doi: 10.1016/j.joca.2017.02.797. PMID: 28232143.*
8. *Севастьянов ВИ, Духина ГА, Григорьев АМ, Перова НВ, Кирсанова ЛА, Скалецкий НН и др. Функциональная эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации суставного хряща (экспериментальная модель остеоартроза). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 17 (1): 86–96. Sevastianov VI, Dukhina GA, Grigoriev AM, Perova NV, Kirsanova LA, Skaletskiy NN et al. The functional effectiveness of a cell-engineered construct for the regeneration of articular cartilage. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2015; 17 (1): 86–96. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2015-1-86-96.*
9. *Shariatzadeh M, Song J, Wilson S. The efficacy of different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis. Cell Tissue Res. 2019; 378 (3): 399–410. doi: 10.1007/s00441-019-03069-9. PMID: 31309317.*
10. *Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. Nature Reviews Rheumatology. 2015; 12 (2): 92–101. doi: 10.1038/nrrheum.2015.135. PMID: 26439406.*
11. *Урясьев ОМ, Заигрова НК. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение. Земский врач. 2016; 1–2 (29–30): 27–35. Urjas'ev OM, Zaigrova NK. Osteoarthritis: pathogenesis, diagnostika, lechenie. Zemskij vrach. 2016; 1–2 (29–30): 27–35.*
12. *Loo SJQ, Wong NK. Advantages and challenges of stem cell therapy for osteoarthritis (review). Biomed Rep. 2021; 15 (2): 67. doi: 10.3892/br.2021.1443. PMID: 34155451.*
13. *Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2003; 48 (12): 3464–3474. doi: 10.1002/art.11365. PMID: 14673997.*
14. *Garay-Mendoza D, Villarreal-Martínez L, Garza-Beddolla A, Pérez-Garza DM, Acosta-Olivo C, Vilchez-Cavazos F et al. The effect of intra-articular injection of autologous bone marrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis. Int J Rheum Dis. 2018; 21 (1): 140–147. doi: 10.1111/1756-185X.13139. PMID: 28752679.*
15. *Desancé M, Contentin R, Bertoni L, Gomez-Leduc T, Branly T, Jacquet S et al. chondrogenic differentiation of defined equine mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood for use in cartilage repair therapy. Int J Mol Sci. 2018; 19 (2): 537. doi: 10.3390/ijms19020537. PMID: 29439436.*
16. *Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ, Иванова ОН, Лесняк ОМ, Меньшикова ЛВ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009; 47 (1): 11–17. Galushko EA, Bolshakova TYu, Vinogradova IB, Ivanova ON, Lesnyak OM, Menshikova LV et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia ac-*

- ording to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice*. 2009; 47 (1): 11–17. [In Russ]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
17. De Bari C, Roelofs AJ. Stem cell-based therapeutic strategies for cartilage defects and osteoarthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2018; 40: 74–80. doi: 10.1016/j.coph.2018.03.009. PMID: 29625333.
 18. Басок ЮБ, Григорьев АМ, Курсанова ЛА, Кириллова АД, Суббот АМ, Цветкова АВ и др. Сравнительное исследование хондрогенеза мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека при культивировании на коллагенсодержащих носителях в условиях *in vitro*. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 90–100. Vasok YuB, Grigoryev AM, Kirsanova LA, Kirillova AD, Subbot AM, Tsvetkova AV et al. Comparative study of chondrogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells when cultured in collagen-containing media under *in vitro* conditions. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (3): 90–100. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-90-100.
 19. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97 (25): 13625–13630. doi: 10.1073/pnas.240309797. PMID: 11087820.
 20. Zhou C, Yang B, Tian Y, Jiao H, Zheng W, Wang J et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on lymphocytes. *Cell Immunol*. 2011; 272 (1): 33–38. doi: 10.1016/j.cellimm.2011.09.010. PMID: 22004796.
 21. Marmotti A, Mattia S, Castoldi F, Barbero A, Mangiavini L, Bonasia DE et al. Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a potential source for cartilage and bone regeneration: an *in vitro* study. *Stem Cells Int*. 2017; 2017: 1732094. doi: 10.1155/2017/1732094. PMID: 29358953.
 22. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (9): 1852. doi: 10.3390/ijms18091852. PMID: 28841158.
 23. Parekkadan B, Milwid JM. Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng*. 2010; 12: 87–117. doi: 10.1146/annurev-bioeng-070909-105309. PMID: 20415588.
 24. Maguire G. Stem cell therapy without the cells. *Commun Integr Biol*. 2013; 6 (6): e26631. doi: 10.4161/cib.26631. PMID: 24567776.
 25. Mancuso P, Raman S, Glynn A, Barry F, Murphy JM. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: the critical role of the cell secretome. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019; 7: 9. doi: 10.3389/fbioe.2019.00009. PMID: 30761298.
 26. Gunawardena TNA, Rahman MT, Abdullah BJJ, Kasim NHA. Conditioned media derived from mesenchymal stem cell cultures: The next generation for regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019; 13 (4): 569–586. doi: 10.1002/term.2806. PMID: 30644175.
 27. Tsvetkova AV, Vakhrushev IV, Basok YuB, Grigor'ev AM, Kirsanova LA, Lupatov AYU et al. Chondrogenic potential of MSC from different sources in spheroid culture. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170 (4): 528–536. doi: 10.1007/s10517-021-05101-x. PMID: 33725253.
 28. Sevastianov VI, Basok YuB, 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. *J Biomed Mater Res A*. 2023; 111 (4): 543–555. doi: 10.1002/jbm.a.37474. PMID: 36478378.
 29. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8 (4): 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905. PMID: 16923606.
 30. Rosochowicz MA, Lach MS, Richter M, Suchorska WM, Trzeciak T. Conditioned medium – is it an undervalued lab waste with the potential for osteoarthritis management? *Stem Cell Rev Rep*. 2023; 19 (5): 1185–1213. doi: 10.1007/s12015-023-10517-1. PMID: 36790694.
 31. Gangadaran P, Oh EJ, Rajendran RL, Oh JM, Kim HM, Kwak S et al. Three-dimensional culture conditioned bone marrow MSC secretome accelerates wound healing in a burn injury mouse model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023; 673: 87–95. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.05.088. PMID: 37364390.
 32. Fan Y, Ye J, Shen F, Zhu Y, Yeghiazarians Y, Zhu W et al. Interleukin-6 stimulates circulating blood-derived endothelial progenitor cell angiogenesis *in vitro*. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008; 28 (1): 90–98. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600509. PMID: 17519976.
 33. Wu KC, Chang YH, Liu HW, Ding DC. Transplanting human umbilical cord mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel repairs cartilage of osteoarthritis in the minipig model. *Tzu Chi Med J*. 2019; 31 (1): 11–19. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_87_18. PMID: 30692826.
 34. Nowzari F, Zare M, Tanideh N, Meimandi-Parizi A, Kavousi S, Saneian SM et al. Comparing the healing properties of intra-articular injection of human dental pulp stem cells and cell-free-secretome on induced knee osteoarthritis in male rats. *Tissue Cell*. 2023; 82: 102055. doi: 10.1016/j.tice.2023.102055. PMID: 36948080.

Статья поступила в редакцию 18.09.2023 г.
The article was submitted to the journal on 18.09.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-130-138

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ TGF- β 1 У РЕЦИПИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

О.П. Шевченко^{1, 2}, С.О. Шарапченко¹, Д.А. Великий¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, Е.С. Столяревич¹, Н.П. Можейко¹, Д.А. Сайдулаев¹, Р.М. Курабекова¹, Е.А. Вакурова², А.А. Мамедова¹, М.А. Особливая¹

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

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

Разработка методов малоинвазивной диагностики осложнений у реципиентов на основе анализа уровней молекулярных и генетических биомаркеров – актуальная задача современной трансплантологии. К числу потенциальных индикаторов осложнений относится трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), оказывающий множественные эффекты в организме. **Цель:** оценка диагностической значимости TGF- β 1, определяемого в сыворотке крови реципиентов, при дисфункции трансплантированной почки. **Материалы и методы.** В исследование включены 129 реципиентов почки в возрасте от 17 до 68 лет и 35 здоровых лиц. Концентрацию TGF- β 1 в сыворотке крови реципиентов определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** В число реципиентов почки вошли 95 пациентов с лабораторными и клиническими признаками дисфункции трансплантата, которым была выполнена биопсия трансплантированной почки с последующим морфологическим исследованием, и 34 реципиента с нормальной функцией. Уровень TGF- β 1 у реципиентов почки был достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p = 0,00001$), не коррелировал с большинством параметров анализа крови, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). У реципиентов почки с дисфункцией трансплантата уровень TGF- β 1 значимо выше, чем у остальных реципиентов ($p = 0,018$). У реципиентов с дисфункцией трансплантата по результатам морфологического исследования выявлены: острый канальцевый некроз (ОКН, $n = 11$), острое клеточное отторжение (ACR, $n = 26$), острое гуморальное отторжение (AMR, $n = 35$), не связанный с иммунным ответом нефросклероз с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (CNI-нефротоксичность, $n = 13$), возвратный гломеруло-нефрит (хроническое отторжение трансплантата, $n = 10$). У реципиентов с повреждениями трансплантата иммунного характера (ACR, AMR и хроническое отторжение) концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови выше, чем у реципиентов с дисфункцией от иных причин, $p < 0,0001$. У реципиентов почки с концентрацией TGF- β 1 в сыворотке крови, превышающим пороговое значение 94,3 нг/мл, риск выявления дисфункции трансплантата, вызванной иммунными механизмами, выше, чем у остальных реципиентов почки (RR = $2,2 \pm 0,22$ [95% ДИ 1,46–3,46]), при чувствительности теста 77,5% и специфичности 60,3%. **Заключение.** Рассчитанный пороговый уровень TGF- β 1 в сыворотке крови реципиентов почки может рассматриваться в качестве вспомогательного индикатора дисфункции трансплантата, обусловленной острым или хроническим отторжением.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста бета, TGF- β 1, трансплантация почки, дисфункция трансплантата, диагностика.

Для корреспонденции: Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-87-62. E-mail: Nyashka1512@yandex.ru

Corresponding author: Sofya Sharapchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 193-87-62. E-mail: Nyashka1512@yandex.ru

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TGF- β 1 IN KIDNEY RECIPIENTS WITH GRAFT DYSFUNCTION

O.P. Shevchenko^{1, 2}, S.O. Sharapchenko¹, D.A. Velikiy¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, E.S. Stolyarevich¹, N.P. Mozheiko, D.A. Saydulaev¹, R.M. Kurabekova, E.A. Vakurova², A.A. Mamedova¹, M.A. Osoblivaya¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Development of minimally invasive diagnosis techniques for complications in recipients, based on analysis of the levels of molecular and genetic biomarkers, is an urgent task facing modern transplantology. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1), which has multiple effects in the body, among the potential indicators of complications. **Objective:** to assess the diagnostic significance of serum TGF- β 1 in kidney recipients with graft dysfunction. **Materials and methods.** The study included 129 kidney recipients aged 17 to 68 years and 35 healthy subjects. Serum TGF- β 1 levels in the recipients were determined by immunoenzyme technique. **Results.** Kidney recipients included 95 patients with laboratory and clinical signs of graft dysfunction, who underwent biopsy of the transplanted kidney, followed by morphological examination, and 34 recipients with normal graft function. Serum TGF- β 1 levels in the kidney recipients were significantly higher than in their healthy counterparts ($p = 0.00001$); it did not correlate with most blood test parameters; with the glomerular filtration rate (GFR). Kidney recipients with graft dysfunction had significantly higher TGF- β 1 levels than other recipients ($p = 0.018$). In recipients with graft dysfunction, morphological study revealed the following: acute tubular necrosis (ATN, $n = 11$), acute T-cell mediated rejection (ACR, $n = 26$), acute antibody-mediated rejection (AMR, $n = 35$), non-immune-mediated nephrosclerosis with signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity (CNI nephrotoxicity, $n = 13$), and recurrent glomerulonephritis (chronic graft rejection, $n = 10$). Recipients with immune-mediated graft injury (ACR, AMR and chronic rejection) had higher serum TGF- β 1 levels than recipients with graft dysfunction resulting from other causes, $p < 0.0001$. Kidney recipients with serum TGF- β 1 levels above the threshold value of 94.3 ng/mL had a higher risk of immune-mediated graft dysfunction than other kidney recipients (RR = 2.2 ± 0.22 [95% CI 1.46–3.46]) with 77.5% test sensitivity and 60.3% specificity. **Conclusion.** The calculated threshold serum TGF- β 1 level in kidney recipients can be considered as an auxiliary indicator of graft dysfunction resulting from acute or chronic rejection.

Keywords: transforming growth factor beta, TGF- β 1, kidney transplantation, graft dysfunction, diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется высокой распространенностью во всем мире и относится к числу ведущих заболеваний с глубокими социально-экономическими последствиями [1]. Трансплантация почки – радикальный и наиболее эффективный способ лечения больных с ХБП [2].

Несмотря на высокую эффективность трансплантации почки риск повреждения и дисфункции нефротрансплантата сохраняется на протяжении всей последующей жизни. Объективным методом верификации патологии трансплантированного органа является биопсия, выполнение которой сопряжено со всеми ограничениями и рисками инвазивных вмешательств. Разработка концепции персонифицированных методов малоинвазивной диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде на основе анализа уровней молекулярных и генетических биомаркеров и их сочетаний представляется актуальной задачей [3]. Несмотря на очевидную целесообразность анализа биомаркеров в моче реци-

пиентов почки, подобные тесты не показали достаточной надежности для дифференциации процессов накопления внеклеточного матрикса, связанных с хроническим отторжением.

Перечень потенциальных биомаркеров повреждения нефротрансплантата постоянно расширяется и включает в себя представителей семейств микроРНК, бесклеточных ДНК, белковые молекулы и т. д. [4]. Ведется постоянный поиск органоспецифичных биомаркеров, сигнализирующих не только о развитии патологии трансплантированной почки, но и о природе или степени повреждения органа.

К числу факторов, регулирующих взаимоотношения организма реципиента и трансплантата, относится трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), оказывающий множественные эффекты: участвует в регуляции иммунного ответа, обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, участвует в синтезе белков внеклеточного матрикса [5]. TGF- β 1 является цитокином, стимулирующим продуцирование коллагена фибробластами

с последующими структурными изменениями трансплантата и развитием дисфункции [6].

Была установлена связь уровня TGF- β 1 в крови с развитием фиброза печени у детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы, а также связь его концентрации со степенью тяжести фиброза трансплантата печени, почек, сердца [7].

Оценка уровня TGF- β 1 в крови реципиентов почки может иметь практическое значение для оптимизации диагностики осложнений у реципиентов почки.

Целью настоящей работы стала оценка диагностической значимости уровня TGF- β 1, определяемого в сыворотке крови у реципиентов при дисфункции трансплантированной почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 129 взрослых реципиентов почки, которым в период с 1999-го по 2022 год в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была выполнена аллотрансплантация от родственного (РАТП) или трупного (АТТП) донора. В число отобранных реципиентов вошли: 95 – с признаками дисфункции трансплантата, потребовавшими проведения внеплановой пункционной биопсии; 34 – без признаков дисфункции трансплантата. Критериями развития дисфункции считались: рост уровня креатинина и мочевины, протеинурия. Группу сравнения составили 35 здоровых лиц, отобранных случайным образом и существенно не отличающихся по возрасту и гендерной принадлежности от реципиентов. В соответствии с протоколом ведения пациентов в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и Клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества все реципиенты после ТП проходили плановые обследования, включавшие клиническую оценку состояния, общий и биохимический анализы крови с определением концентрации такролимуса, биопсии трансплантата.

Концентрацию TGF- β 1 измеряли в сыворотке венозной крови. Образцы крови собирали в одноразовые пробирки, центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Концентрацию биомаркера в сыворотке определяли иммуноферментным методом с использованием специфических наборов реагентов Human TGF-beta 1 ELISA Kit, (RayBio®, USA) в соответствии с инструкцией. Забор образцов крови для анализа уровня TGF- β 1 производили в день взятия биопсии и других рутинных лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи).

Верификация патологии осуществлялась на основании данных морфологических исследований биопсийного материала. Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата рассчитывали

с использованием СКД-ЕПІ-формулы, которая учитывает расу, пол, возраст и уровень креатинина в сыворотке крови.

Для сравнительного анализа независимых переменных применялись методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни и корреляция Спирмена. Групповые различия принимались значимыми на уровне $p < 0,05$. С помощью ROC-анализа определяли диагностическую значимость биомаркера и его пороговую концентрацию. Оценивались основные диагностические характеристики теста: относительный риск (RR), границы доверительного интервала (95% ДИ), чувствительность, специфичность, положительное прогностическое значение, отрицательное прогностическое значение, диагностическая эффективность. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistica v.13.0, StatSoftInc (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 129 реципиентов почки в возрасте от 17 до 68 лет, среди которых 62 (48%) мужчины и 67 (52%) женщины.

Основная доля пациентов (78%) перенесли аллотрансплантацию почки от трупного донора (АТТП), остальные 22% – от живого родственного (РАТП). Срок наблюдения реципиентов составлял от 2 до 4748 суток (медиана – 345 суток); 76% пациентов обследованы в отдаленные сроки (более 1 месяца с момента трансплантации). Основные характеристики группы реципиентов представлены в табл. 1.

Концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови лиц, вошедших в исследование, варьировала в широких пределах – 92,38 [31,77; 129,70] нг/мл, достоверно не различалась у мужчин и женщин ($p = 0,37$), не коррелировала с возрастом ($r = 0,09$; $p = 0,18$).

Уровень TGF- β 1 у реципиентов почки достоверно отличался и был выше, чем у здоровых лиц, $p = 0,00001$. Сравнительный анализ концентрации TGF- β 1 у реципиентов родственной и трупной почки не выявил значимых различий ($p = 0,32$).

Отсутствовала значимая корреляция уровня TGF- β 1 с длительностью времени (сутки), прошедшего с момента трансплантации ($r = 0,137$; $p = 0,13$); не было выявлено значимых различий концентрации TGF- β 1 у реципиентов почки в ранние (менее 30 дней) и отдаленные (более 30 дней) сроки после трансплантации ($p = 0,47$).

Изучена связь концентрации TGF- β 1 с основными показателями общего и биохимического анализа крови и мочи (табл. 2).

Корреляционный анализ показал отсутствие связи уровня TGF- β 1 с большинством параметров анализа крови, а также со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата, однако имела место прямая корреляция с числом тромбоцитов ($r = 0,206$;

$p = 0,025$) и обратная – с активностью трансаминазы АСТ ($r = -0,213$; $p = 0,024$). Уровень TGF- β 1 не зависел от концентрации такролимуса в крови реципиентов.

Оценка связи содержания TGF- β 1 в сыворотке крови с показателями анализа мочи показала значимую прямую корреляцию с содержанием эритроцитов ($r = 0,354$; $p = 0,00001$), лейкоцитов

Таблица 1

Основные характеристики реципиентов почки и здоровых лиц, вошедших в исследование
Basic characteristics of kidney recipients and healthy subjects included in the study

Параметр		Реципиенты почки	Здоровые лица
Количество		129	35
Пол	мужской	62 (48%)	18 (52%)
	женский	67 (52%)	17 (48%)
Возраст, лет	диапазон значений	от 17 до 68	от 21 до 64
	медиа́на	40	38
	[интерквартильный размах]	[33; 51]	[26; 50]
Вид трансплантации	от трупного донора (АТПП)	101 (78%)	–
	от родственного донора (РАТП)	28 (22%)	–
Функция трансплантата	нормальная функция	34 (26%)	–
	признаки дисфункции	95 (74%)	–
Длительность наблюдения, сутки	диапазон значений	от 2 до 4748	–
	медиа́на	325	–
	[интерквартильный размах]	[39; 1448]	–
Срок после трансплантации	ранний (до 1 месяца)	31 (24%)	–
	отдаленный (более 1 месяца)	98 (76%)	–
Концентрация TGF- β 1, нг/мл	медиа́на	104,0	6,66
	[интерквартильный размах]	[79,10; 138,80]	[3,87; 17,45]

Таблица 2

Корреляционный анализ уровня TGF- β 1 с показателями общего и биохимического анализа крови и мочи реципиентов почки

Correlation of TGF- β 1 levels with full blood count, biochemical tests and urinalysis indicators in kidney recipients

Параметр	Корреляция Спирмена	Уровень значимости
Общий анализ крови		
Гемоглобин (г/л)	$r = 0,037$	$p = 0,689$
Лейкоциты ($10^9/л$)	$r = 0,075$	$p = 0,496$
Тромбоциты ($10^9/л$)	$r = 0,206$	$p = 0,025$
Биохимический анализ крови		
Белок общий (г/л)	$r = -0,115$	$p = 0,234$
Мочевина (ммоль/л)	$r = 0,111$	$p = 0,219$
Креатинин (мкмоль/л)	$r = 0,121$	$p = 0,179$
АЛТ (Ед/л)	$r = -0,095$	$p = 0,355$
АСТ (Ед/л)	$r = -0,246$	$p = 0,015$
Глюкоза (ммоль/л)	$r = 0,102$	$p = 0,308$
Специальный анализ		
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	$r = -0,026$	$p = 0,76$
Такролимус (нг/мл)	$r = -0,044$	$p = 0,630$
Анализ мочи		
Эритроциты (в п/зр.)	$r = 0,354$	$p = 0,00001$
Лейкоциты (в п/зр.)	$r = 0,245$	$p = 0,006$
Протеинурия (г/л)	$r = 0,280$	$p = 0,001$

($r = 0,245$; $p = 0,006$) и протеинурией ($r = -0,280$; $p = 0,001$).

Из всех 129 включенных в исследование на основании лабораторных и клинических данных 95 пациентов были отнесены к группе с дисфункцией трансплантата и 34 обозначены как реципиенты с нормальной функцией. Показатели функции трансплантата в обеих группах показаны в табл. 3.

У реципиентов почки с дисфункцией трансплантата при сравнении с реципиентами без таковой имели место значимо более высокие уровни креатинина и мочевины в крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии ($p < 0,00001$). Сравнительный анализ содержания TGF- β 1 в сыворотке крови в данных группах также показал значимые различия ($p = 0,0004$).

На основании результатов морфологического исследования биоптатов у реципиентов с дисфункцией трансплантата выделены следующие варианты патологии: острый канальцевый некроз раннего посттрансплантационного периода (ОКН, $n = 11$), острое клеточное отторжение (англ. acute cellular rejection; ACR, $n = 26$), острое гуморальное отторжение (англ. antibody mediated rejection, AMR, $n = 35$), не связанный с иммунным ответом интерстициальный фиброз с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (англ. calcineurin inhibitors, CNI-нефроток-

сичность, n = 13), возвратный гломерулонефрит (хроническое отторжение трансплантата, n = 10), рис. 1.

Сравнительный анализ показал достоверно более высокие уровни TGF-β1 у реципиентов с ACR (p = 0,0003), AMR (p = 0,002) и хроническим отторжением (p = 0,001) в сравнении с реципиентами без дисфункции (рис. 2).

Значимых различий уровня TGF-β1 при ОКН или CNI-нефротоксичности в сравнении с реципиентами с нормальной функцией трансплантата не установлено (p = 0,82 и p = 0,36 соответственно).

Реципиенты почки с острым клеточным, острым гуморальным и хроническим отторжением (ACR, AMR и хроническое отторжение соответственно),

ведущую роль в развитии которых играют иммунные процессы, были объединены в группу с «иммунными механизмами» повреждения трансплантата. Пациенты с острым канальцевым некрозом и интерстициальным фиброзом, вызванным нефротоксичностью ингибиторов кальциневрина (ОКН и CNI-нефротоксичность соответственно), составили группу с дисфункцией трансплантата, обозначенную как «иные процессы». Проведен сравнительный анализ уровня TGF-β1 и основных лабораторных параметров функции почки у реципиентов с нормальной функцией трансплантата и дисфункцией, вызванной иммунными (ACR, AMR, хроническое отторжение) и иными процессами (ОКН, CNI-нефротоксичность).

Таблица 3

Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой

Comparative analysis of laboratory parameters in recipients with and without graft dysfunction

Показатель	Нормальная функция	Дисфункция трансплантата	Уровень значимости
Креатинин, мкмоль/л	85,30 [71,50; 95,00]	250,05 [160,76; 425,23]	p < 0,00001
Мочевина, ммоль/л	7,69 [6,20; 8,80]	19,88 [12,86; 28,10]	p < 0,00001
Протеинурия, г/л	0,03 [0,03; 0,04]	0,14 [0,04; 0,40]	p < 0,00001
СКФ, мл/мин	81,30 [68,50; 100,00]	20,80 [11,35; 36,50]	p < 0,00001
TGF-β1, нг/мл	86,41 [69,48; 109,70]	111,40 [87,06; 145,15]	p = 0,0004

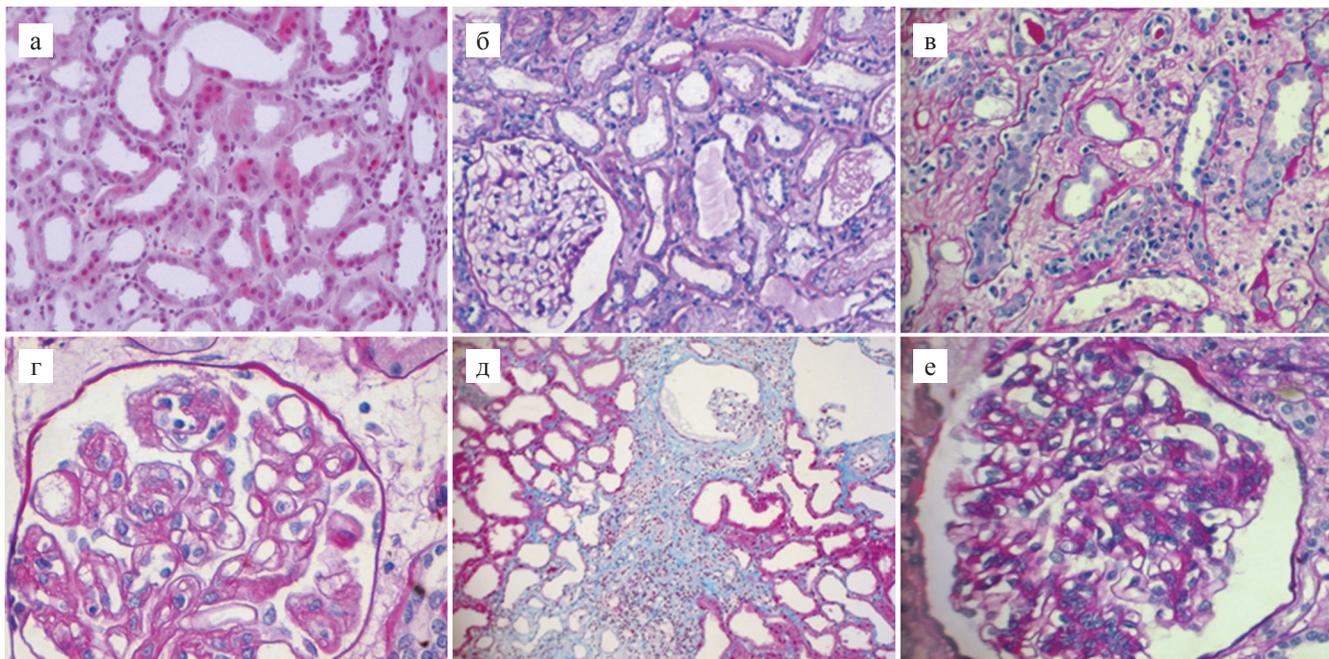


Рис. 1. Изображение образцов биоптатов почки с окрашиванием гематоксилином и эозином: а – норма, окраска трихромом по Массону, ×40; б – острый канальцевый некроз (ОКН), окраска PAS, ×100; в – острое клеточное интерстициальное отторжение (ACR), окраска PAS, ×100; г – гуморальное отторжение, трансплантационная гломерулопатия (AMR), окраска PAS, ×200; д – интерстициальный фиброз при CNI-нефротоксичности, окраска трихромом по Массону, ×40; е – возвратный гломерулонефрит (IgA-нефропатия)

Fig. 1. Image of kidney biopsy specimens with H&E stain: a – normal, Masson’s Trichrome stain, ×40; б – acute tubular necrosis (ATN), PAS stain, ×100; в – acute T-cell mediated rejection (ACR), PAS stain, ×100; г – acute antibody-mediated rejection, transplant glomerulopathy (AMR), PAS stain, ×200; д – interstitial fibrosis in CNI nephrotoxicity, Masson’s Trichrome stain, ×40; е – recurrent glomerulonephritis (IgA nephropathy)

У реципиентов с дисфункцией трансплантата, вызванной иммунными механизмами, уровень TGF-β1 не только значительно отличался от такового у реципиентов с нормальной функцией ($p < 0,000$), но и был выше, чем при дисфункции, вызванной иными процессами ($p = 0,0007$, рис. 3).

При этом уровень классических параметров функции почек (креатинин, мочевины, протеинурия

и СКФ) значимо не различался у реципиентов с повреждениями иммунного и неиммунного происхождения.

На основании полученных результатов оценена диагностическая значимость концентрации TGF-β1 для выявления реципиентов с дисфункцией трансплантата, обусловленной иммунными механизмами (ACR, AMR, хроническое отторжение). Площадь

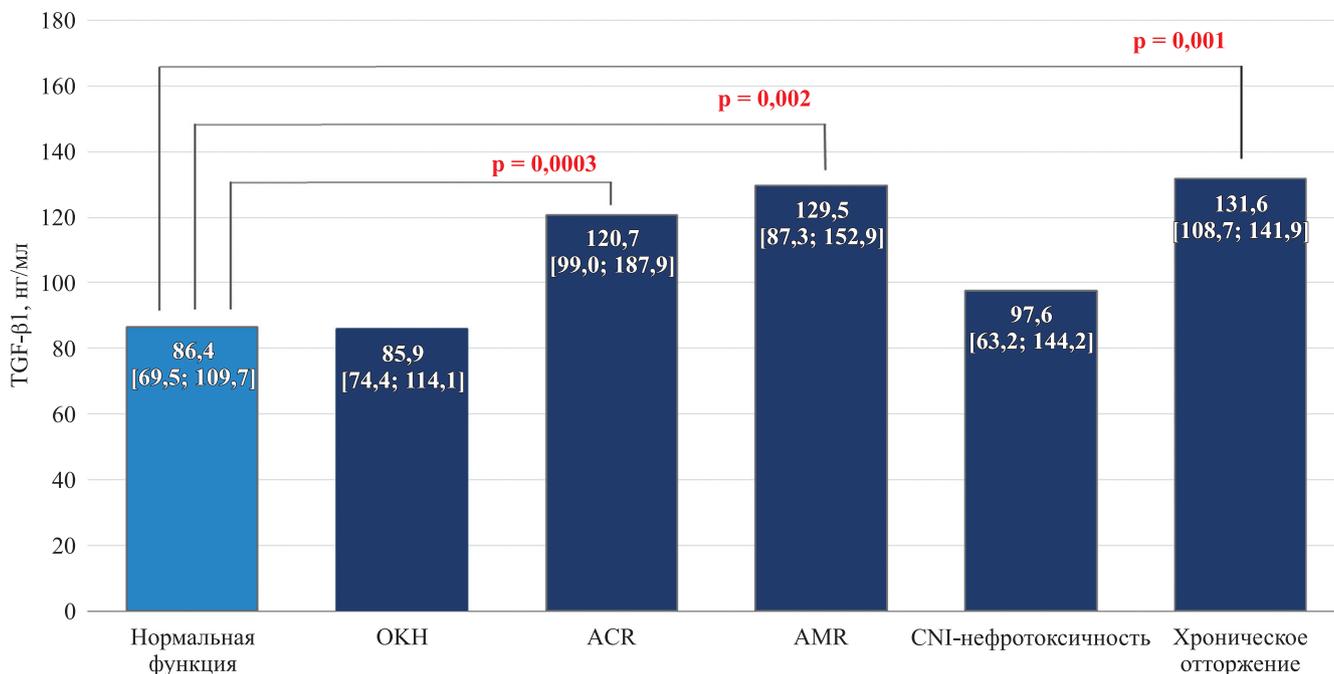


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня TGF-β1 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной природы и без таковой

Fig. 2. Comparative analysis of serum TGF-β1 levels in kidney recipients with and without graft dysfunction of different nature

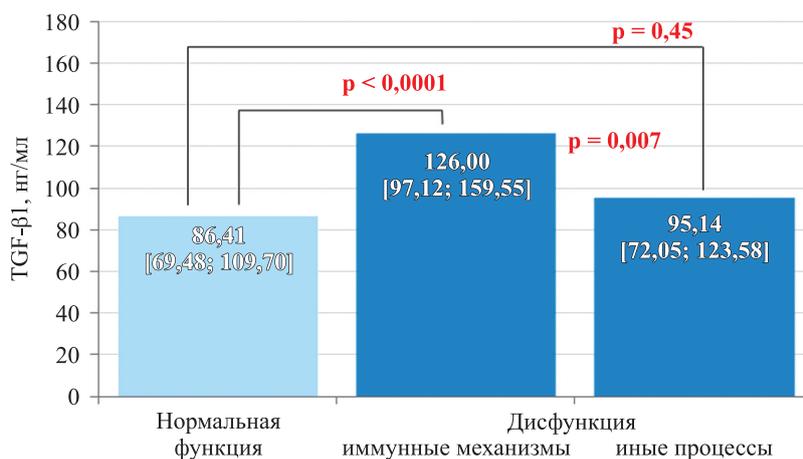


Рис. 3. Сравнительный анализ уровня TGF-β1 у реципиентов почки с нормальной функцией трансплантата и с дисфункцией, вызванной иммунными механизмами (острое клеточное, гуморальное и хроническое отторжение) и иными процессами (острый канальцевый некроз, CNI-нефротоксичность)

Fig. 3. Comparative analysis of TGF-β1 levels in kidney recipients with normal graft function, with immune-mediated graft dysfunction (acute cellular, humoral and chronic rejection), and with other processes (acute tubular necrosis, CNI nephrotoxicity)

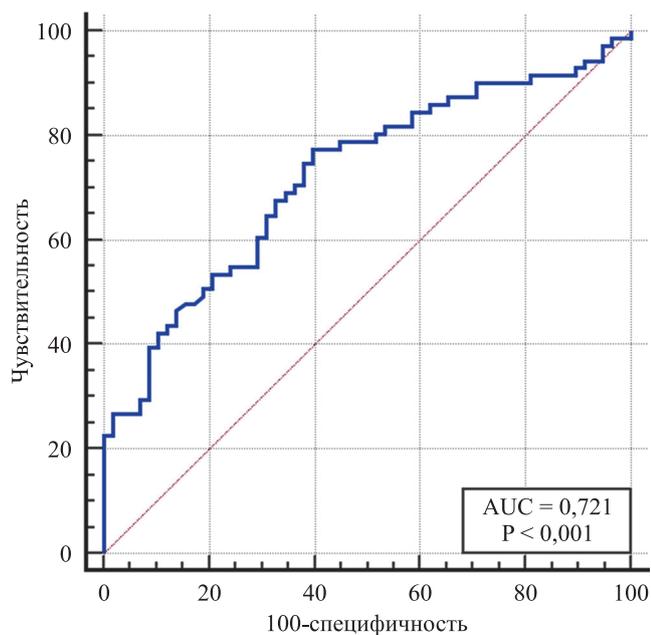


Рис. 4. ROC-кривая концентрации TGF-β1 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата, вызванной иммунными механизмами

Fig. 4. ROC curve of serum TGF-β1 levels in kidney recipients with immune-mediated graft dysfunction

под ROC-кривой составила $0,721 \pm 0,04$ [95% ДИ 0,64–0,80] и достоверно отличалась от величины 0,5; $p < 0,001$ (рис. 4).

Пороговая концентрация в сыворотке крови TGF-β1 для выявления дисфункции трансплантационной почки, обусловленной механизмами острого и хронического отторжения, составила 94,3 нг/мл. У реципиентов почки с уровнем TGF-β1, превышающим рассчитанное пороговое значение, риск выявления при морфологическом исследовании острого или хронического отторжения трансплантата, обусловленного иммунными механизмами, в 2,2 раза выше, чем у остальных реципиентов почки (RR = $2,2 \pm 0,22$ [95% ДИ 1,46–3,46] при чувствительности 77,5%, специфичности 60,3% и общей диагностической эффективности теста 70,0%). Положительная и отрицательная прогностическая значимость измерения TGF-β1 в сыворотке крови для выявления пациентов с высоким риском осложнений иммунологической природы после трансплантации почки составили 70,5 и 68,6% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активные исследования последних лет в области биохимии, иммунологии и генетики не только расширили представления о сложных механизмах взаимодействия организма реципиента и донорского органа, но и открыли дополнительные возможности для разработки инновационных подходов к улучшению и прогнозированию результатов трансплантации. Механизмы толерантности и отторжения транспланти-

рованного органа заключают в себе целый комплекс сложных иммунных процессов [8].

Одна из ключевых вех трансплантологии ознаменована открытием в середине прошлого столетия иммуносупрессивных препаратов – ингибиторов кальциневрина, которые прочно вошли в основу терапии, препятствующей развитию реакции отторжения трансплантата [9]. Вместе с тем необходимость пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов сопряжена с рядом негативных эффектов, в числе главных – нефротоксическое действие, т. н. CNИ-нефросклероз, особенно критичный для реципиентов трансплантированной почки. Риск развития клеточного и гуморального отторжения сохраняется на протяжении всей жизни реципиента. Повторяющиеся эпизоды отторжения приводят к развитию его хронической формы с последующим фиброзированием и функциональным ремоделированием трансплантата [10].

Верификация повреждений нефротрансплантата осуществляется с помощью морфологического анализа изъятых образцов биоптатов, однако диагностическая ценность данного анализа ограничена риском забора неинформативного участка ткани, а решение о проведении внеплановой биопсии зачастую принимается уже при наличии яркой клинической картины сниженной функции почек [11]. Исследования иммунных механизмов повреждения трансплантата и совершенствование методов диагностики с привлечением малоинвазивных лабораторных технологий позволят не только выделить эффективные биомаркеры патологии трансплантата на ранней стадии развития осложнения, но и рассматривать их в качестве мишени для терапии.

Большое число исследований указывают на перспективность TGF-β1 в качестве маркера хронической болезни почек [12]. Медиаторами биологических функций TGF-β1 выступают сигнальные пути Smad, включающие как Smad3, участвующий в патогенезе повреждения почек и фиброза [13], так и Smad2 и Smad7, оказывающие нефропротективное действие, что объясняет неоднозначность опубликованных различными авторами данных о роли TGF-β1 при трансплантации почки [14].

С учетом собственных и литературных данных о вариативности диагностического и прогностического потенциала TGF-β1 у реципиентов солидных органов [7] в настоящей работе была поставлена задача изучения его диагностических возможностей у реципиентов с дисфункцией почечного трансплантата.

Результаты исследования показали, что у реципиентов почки с концентрацией TGF-β1 в сыворотке крови выше 94,3 нг/мл риск обнаружения острого или хронического отторжения в 2,2 раза выше, чем у остальных реципиентов почки. В свою очередь, дифференциация острого и хронического отторжения, требующих различных подходов к терапии, возможна при морфологическом исследовании.

Данные о связи высоких уровней TGF- β 1 в крови с наличием иммуноопосредованного повреждения трансплантата почки согласуются с результатами зарубежных коллег, показавших более высокие уровни TGF- β 1 у реципиентов почки с хроническим отторжением в сравнении с реципиентами без такового в отдаленные сроки после трансплантации [15]. Однако стоит отметить наличие в анамнезе всех пациентов нескольких эпизодов острого отторжения, что позволило авторам охарактеризовать TGF- β 1 лишь как маркер хронического отторжения. В настоящей работе нами показан значимо более высокий уровень TGF- β 1 у реципиентов почки с острым отторжением и в ранние сроки после трансплантации, что позволяет рассчитывать на перспективность его применения для выявления пациентов с риском иммуноопосредованных осложнений, начиная с первых дней после трансплантации почки.

Многочисленные опыты на животных, описанные зарубежными авторами, демонстрируют факт участия TGF- β 1 в механизмах повреждения почек, а также связь повышенной экспрессии TGF- β 1 со снижением скорости клубочковой фильтрации, признаками канальцевого некроза и фиброза [16]. Установленная нами прямая корреляция уровня TGF- β 1 с протеинурией ($r = 0,280$; $p = 0,001$) представляется весьма значимой с учетом результатов экспериментов Н. Kasuga и коллег, которым удалось снизить уровень протеинурии у крыс с гломерулонефритом путем введения антител рецептора TGF- β RII [17], что позволяет предположить возможность использования TGF- β 1 в качестве мишени для терапии. В другом исследовании, Х.Х. Du et al., имела место корреляция концентрации TGF- β 1 в крови со скоростью клубочковой фильтрации и сроком выживаемости нефротрансплантата [18], что указывает на вероятное влияние на концентрацию TGF- β 1 ряда сопутствующих факторов, требующих дополнительного изучения.

Исследование Н. Sugimoto et al. показало, что в эксперименте на мышях морфогенный белок BMP, член суперсемейства TGF- β , действует как антагонист передачи сигналов TGF- β , и пероральное введение его агониста (THR-123) ингибирует фиброзирование почек [19]. Другим активатором передачи сигналов TGF- β является тромбоспондин-1, ингибирование которого, по данным D. Sun et al., на мышях приводило к активации ангиогенеза и уменьшению фиброза почек у мышей [20]. На модели трансплантации почки крысам введение противовоспалительного препарата пирфенидона, нацеленного на TGF- β , приводило к ослаблению воспаления и фиброза почек [21].

В экспериментальной работе W.A. Border et al. была предпринята попытка ингибировать процесс фиброирования при гломерулонефрите путем введения антител к TGF- β 1 [22]. Результатом экспериментов стало эффективное подавление аккумуляции бел-

ков внеклеточного матрикса, что было подтверждено гистологическими исследованиями [23]. Терапевтическое применение ингибиторов TGF- β 1 пока не представляется возможным ввиду неоднозначности роли последнего в тканевом гомеостазе и регенерации, проявляющейся как про-, так и антифибротическим действием. Высказывается предположение, что весьма перспективным может быть сочетание антифибротической терапии с защитой эпителия канальцев [24].

Развитие острого и хронического отторжения, в основе которых лежат иммунные механизмы, способствует ускоренному формированию фиброза трансплантата [25]. Раннее выявление дисфункции трансплантата имеет решающее значение для проведения ренопротекторного лечения и может положительно влиять на результаты трансплантации.

Прогнозирование выживаемости аллотрансплантата остается сложной задачей, но сочетание клинических данных и исследований потенциальных биомаркеров патологии способно повысить точность диагностики. На сегодняшний день идентифицирован ряд потенциальных антифибротических стратегий, но еще ни один конкретный препарат не был одобрен для лечения реципиентов почки ввиду сложности каскада патологических процессов при фиброзе и перекрестности многих сигнальных путей, взаимно влияющих и компенсирующих друг друга.

Существует потребность в разработке вспомогательных малоинвазивных технологий диагностики, биомаркеров, позволяющих предсказать отдаленный исход трансплантации или дифференцировать фиброз, вызванный причинами различной природы [26].

В настоящем исследовании рассчитан пороговый уровень содержания TGF- β 1 в сыворотке крови реципиентов почки, позволяющий идентифицировать пациентов с высоким риском наличия признаков острого или хронического отторжения, которым рекомендовано проведение внеплановой биопсии.

Очевидно, все особенности механизмов участия TGF- β 1 в развитии патологии трансплантированной почки подлежат дальнейшему глубокому изучению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Azegami T, Kounoue N, Sofue T, Yazawa M, Tsujita M, Masutani K et al. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023; 45 (1): 2169618. doi: 10.1080/0886022X.2023.2169618.
2. Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Зайденов ВА, Томилина НА. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (1): 45–54. *Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyuhina LY, Kim IG, Zaidenov VA, Tomilina NA.*

- khina LYu, Kim IG, Zaydenov Va, Tomilina NA. Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018; 20 (1): 45–54. (In Russ.).
3. Шараченко СО, Мамедова АА, Шевченко ОП. Диагностический и терапевтический потенциал трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при трансплантации солидных органов: результаты последних исследований. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 148–157. Sharapchenko SO, Mamedova AA, Shevchenko OP. Diagnostic and therapeutic potential of transforming growth factor beta 1 in solid organ transplantation: recent research findings. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 148–157. (In Russ.).
 4. Herath S, Erlich J, Au AYM, Endre ZH. Advances in detection of kidney transplant injury. *Mol Diagn Ther*. 2019; 23: 333–351.
 5. Zhang H, Yang P, Zhou H, Meng Q, Huang X. Involvement of Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in the development of tolerance induced by transforming growth factor-beta2-treated antigen-presenting cells. *Immunology*. 2008; 124: 304–314.
 6. Higgins CE, Tang J, Higgins SP, Gifford CC, Mian BM, Jones DM et al. The Genomic Response to TGF- $\beta 1$ Dictates Failed Repair and Progression of Fibrotic Disease in the Obstructed Kidney. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 678524. doi: 10.3389/fcell.2021.678524.
 7. Курабекова РМ, Шевченко ОП, Цирульникова ОМ, Можейко НП, Цирульникова ИЕ, Монахов АР, Готье СВ. Уровень трансформирующего фактора роста бета-1 связан с тяжестью врожденных заболеваний печени у детей раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (3): 16–21. Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsiroulnikova OM, Mozheyko NP, Tsiroulnikova IE, Monakhov AR, Gautier SV. Level of transforming growth factor beta-1 relates to congenital liver disease severity in children of early age. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016; 18 (3): 16–21. (In Russ.).
 8. Buscher K, Rixen R, Schütz P, Hüchtmann B, Van Marck V, Heitplatz B et al. Plasma protein signatures reflect systemic immunity and allograft function in kidney transplantation. *Transl Res*. 2023; 262: 35–43. doi: 10.1016/j.trsl.2023.07.007.
 9. Cohen DJ, Loertcher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine: A New Immunosuppressive Agent for Organ Transplantation. *Ann Intern Med*. 1984; 101: 667–682.
 10. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs*. 2020; 44 (2): 140–152.
 11. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int*. 2022; 101 (4): 678–691. doi: 10.1016/j.kint.2021.11.028.
 12. Lee SB, Kanasaki K, Kalluri R. Circulating TGF- $\beta 1$ as a reliable biomarker for chronic kidney disease progression in the African-American population. *Kidney Int*. 2009; 76: 10–12.
 13. Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor- β signaling through the smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation. *J Invest Dermatol*. 2002; 118 (2): 211–215.
 14. Fujimoto M, Maezawa Y, Yokote K, Joh K, Kobayashi K, Kawamura H et al. Mice lacking Smad3 are protected against streptozotocin-induced diabetic glomerulopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 305:1002–1007.
 15. Eikmans M, Sijpkens YW, Baelde HJ, de Heer E, Paul LC, Bruijn JA. High transforming growth factor- β and extracellular matrix mRNA response in renal allografts during early acute rejection is associated with absence of chronic rejection. *Transplantation*. 2002; 73: 573–579.
 16. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10: 493–503.
 17. Kasuga H, Ito Y, Sakamoto S, Kawachi H, Shimizu F, Yuzawa Y, Matsuo S. Effects of anti-TGF- β type II receptor antibody on experimental glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001; 60: 1745–1755.
 18. Du XX, Guo YL, Yang M, Yu Y, Chang S, Liu B et al. Relationship of transforming growth factor- $\beta 1$ and arginase-1 levels with long-term survival after kidney transplantation. *Curr Med Sci*. 2018; 38: 455–460.
 19. Sugimoto H, LeBleu VS, Bosukonda D, Keck P, Taduri G, Bechtel W et al. Activin-like kinase 3 is important for kidney regeneration and reversal of fibrosis. *Nat Med*. 2012; 18: 396–404.
 20. Sun D, Ma Y, Han H, Yin Z, Liu C, Feng J et al. Thrombospondin-1 short hairpin RNA suppresses tubulointerstitial fibrosis in the kidney of ureteral obstruction by ameliorating peritubular capillary injury. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35: 35–47.
 21. Qiu ZZ, He JM, Zhang HX, Yu ZH, Zhang ZW, Zhou H. Renoprotective effects of pirfenidone on chronic renal allograft dysfunction by reducing renal interstitial fibrosis in a rat model. *Life Sci*. 2019; 233: 116666.
 22. Border WA, Okuda S, Languino LR, Sporn MB, Ruoslahti E. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor beta 1. *Nature*. 1990; 346: 371–374.
 23. Voelker J, Berg PH, Sheetz M, Duffin K, Shen T, Mosser B et al. Anti-TGF- $\beta 1$ antibody therapy in patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 953–962.
 24. Saritas T, Kramann R. Kidney Allograft Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Transplantation*. 2021; 105 (10): e114–e130. doi: 10.1097/TP.0000000000003678.
 25. Loga L, Dican L, Matei HV, Mărunțelu I, Constantinescu I. Relevant biomarkers of kidney allograft rejection. *J Med Life*. 2022; 15(11): 1330–1333. doi: 10.25122/jml-2022-0181.
 26. Williams WW, Taheri D, Tolkoﬀ-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 110–121.

Статья поступила в редакцию 10.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 10.11.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-139-149

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

В.А. Степанов, О.Н. Ветчинникова

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

Пациенты с хронической болезнью почек подвержены развитию острого панкреатита. Представляем редкое клиническое наблюдение острого панкреатита с формированием панкреонекроза у пациентки на перитонеальном диализе (ПД), дебютировавшее диализным перитонитом. При госпитализации диагностические критерии острого панкреатита отсутствовали, лечение диализного перитонита было без эффекта. При повторном ультразвуковом исследовании выявлены признаки диффузных изменений поджелудочной железы и многокамерного образования малого таза. Рефрактерное течение перитонита, неадекватная ультрафильтрация, неясный характер образования в малом тазу явились основанием для диагностической лапароскопии и удаления перитонеального катетера. При ревизии брюшной полости обнаружены пятна стеаринового некроза по всей поверхности брюшины и большого сальника, в малом тазу имеются спайки между маткой и участком прямой кишки. Развитие панкреонекроза подтверждено компьютерной томографией органов брюшной полости. Лечение острого панкреатита было без эффекта, развился инфаркт миокарда 2-го типа, при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности наступил летальный исход. Обсуждаются возможные причины развития деструктивного панкреатита и особенности его течения у ПД-пациентки. Необходима настороженность в отношении данного заболевания при возникновении диализного перитонита.

Ключевые слова: острый панкреатит, диализный перитонит, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, хроническая болезнь почек.

A RARE CASE OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN A PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON PERITONEAL DIALYSIS: DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHALLENGES

V.A. Stepanov, O.N. Vetchinnikova

Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Patients with chronic kidney disease are susceptible to developing acute pancreatitis. We present a rare clinical case of acute pancreatitis with the formation of pancreatic necrosis in a patient on peritoneal dialysis (PD), debuted with PD-associated peritonitis. On hospitalization, there were no diagnostic criteria for acute pancreatitis; treatment for dialysis peritonitis was ineffective. Repeated ultrasound examination revealed signs of diffuse changes in the pancreas and multi-chamber formation of the small pelvis. Refractory peritonitis, inadequate ultrafiltration, and unclear nature of formation in the pelvic were the grounds for diagnostic laparoscopy and removal of the peritoneal catheter. Abdominal inspection revealed spots of stearin necrosis over the entire surface of the peritoneum and the greater omentum; in the pelvis there were adhesions between the uterus and the rectum. Development of pancreonecrosis was confirmed by abdominal CT scan. Treatment of acute pancreatitis was without effect, type 2 myocardial infarction developed, and with increasing symptoms of multiple organ failure, death occurred.

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga Vetchinnikova. Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Possible reasons for the development of destructive pancreatitis and the features of its course in the PD patient are discussed. Caution is necessary regarding this disease when dialysis peritonitis occurs.

Keywords: acute pancreatitis, peritoneal dialysis-associated peritonitis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Перитонеальный диализ (ПД) является общепризнанным методом заместительной почечной терапии при хронической болезни почек 5-й ст. (ХБП). В России программа ПД стартовала в 1995 г., и за прошедшие десятилетия лечение этим методом получили и получают тысячи пациентов с ХБП [1]. ПД-пациенты подвержены множеству разнообразных гомеостатических нарушений и осложнений, свойственных ХБП и обусловленных самой методикой ПД. К таким редко встречающимся, но представляющим серьезную опасность для жизни осложнениям относится острый панкреатит.

Первое описание двух случаев острого панкреатита у ПД-пациентов датируется 1985 г., авторы предположили, что заболевание явилось именно осложнением ПД [2]. Частота и тяжесть острого панкреатита у пациентов с ХБП, в том числе получающих заместительную диализную терапию, остаются неизвестными. В период с 1985-го по 2011 г. сообщалось всего о 94 случаях со 133 эпизодами острого панкреатита у ПД-пациентов [3]. В последующие годы опубликованы лишь единичные случаи острого панкреатита у пациентов с ХБП, в том числе перенесших трансплантацию почки [4, 5]. В настоящее время общепризнано, что пациенты с додиализной и диализной ХБП подвержены более высокому риску развития острого панкреатита, чем население в целом. Имеются также указания на то, что острый панкреатит чаще встречается у пациентов с ХБП на ПД, чем у пациентов, леченных гемодиализом (ГД), хотя не все исследователи согласны с таким утверждением [6–8].

Продолжительность программы ПД до развития первого эпизода острого панкреатита различна – она колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет [3]. Одно из первых национальных исследований частоты и тяжести острого панкреатита, выполненное по результатам анкетирования диализных центров в Германии, установило значительно более высокую заболеваемость по сравнению с общей популяцией. Сравнение двух групп диализных пациентов показало, что в группе ПД-пациентов острый панкреатит встречался чаще (266 на 100 000 в год, у ГД-пациентов – 67 на 100 000 в год, в общей популяции – 19,7 на 100 000 в год) и протекал тяжелее, у половины с развитием панкреонекроза. Учитывая методологию исследования, авторы не исключают более высокую заболеваемость острым панкреатитом среди диализной категории пациентов [8].

Анализ частоты и тяжести острого панкреатита у 67 078 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, начавших диализ в период с 1999-го по 2007 г. в Тайване, установил суммарную заболеваемость в 0,6; 1,7; 2,6; 3,4 и 4% через 1, 3, 5, 7 и 9 лет соответственно, частота острого панкреатита у ГД-пациентов составила 5,11 случая и у ПД-пациентов – 5,86 случая на 1000 человеко-лет. Тяжелое течение острого панкреатита возникло у 44,9% ГД-больных и у 36% ПД-больных. По мнению авторов, пациенты с ХБП, получающие лечение ПД, имели более высокий риск острого панкреатита, чем пациенты на ГД [9].

У ПД-пациентов могут быть те же причины развития острого панкреатита, что и в общей популяции [10, 11]. Однако они имеют множество дополнительных факторов, делающих поджелудочную железу высоковосприимчивой к воспалению [3, 12]. Во-первых, вскрытия выявили повышенную распространенность структурных аномалий поджелудочной железы у умерших пациентов, длительно находившихся на ГД. Во-вторых, у этих пациентов регистрируются разнообразные сопровождающие ХБП метаболические нарушения (гипергликемия, гиперкальциемия, гипертриглицеридемия и др.), участие которых в генезе острого панкреатита задокументировано. Наконец, сама модальность ПД, возможно, предрасполагает к возникновению острого панкреатита. Предлагаются различные объяснения негативного влияния процедуры ПД на состояние поджелудочной железы, но вопрос о том, увеличивает ли эта методика риск данного заболевания, остается открытым и спорным. На рис. 1 представлены основные патофизиологические механизмы развития острого панкреатита у пациентов с ХБП при лечении ПД.

Диагностика острого панкреатита у ПД-пациентов затруднена из-за наличия у них ХБП и особенностей модальности диализа. В частности, диагностическая точность активности фермента амилазы крови ограничена. Это связано с тем, что при ХБП повышение амилазы крови вследствие снижения мочевой экскреции встречается чаще, чем в общей популяции, а использование полимера глюкозы айкодекстрина в программе ПД, наоборот, снижает активность этого фермента. Нередко развитие острого панкреатита у ПД-пациентов маскируется клинико-лабораторной картиной диализного перитонита [3, 12].

Хирургическое сообщество фиксирует четкую тенденцию к увеличению частоты деструктивной формы и развития осложнений острого панкреатита

в общей популяции на протяжении последних лет и отсутствие заметного снижения общей и послеоперационной летальности при данной патологии, несмотря на применение современных детоксикационных технологий, разработку новых методов хирургических вмешательств, совершенствование медикаментозной терапии [13]. Летальность от острого панкреатита в диализной популяции пациентов велика – 8–58%, факторами риска являются тяжелое течение заболевания, мужской пол, пожилой возраст, наличие сахарного диабета [3, 7–9, 12].

Представляем редкое клиническое наблюдение развития первого эпизода острого панкреатита с формированием панкреонекроза у пациентки с ХБП на заместительной почечной терапии ПД, дебютировавшего диализным перитонитом и вызвавшего затруднение своевременной диагностики и лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

1. Диагностика и лечение диализного перитонита

Пациентка В. 59 лет поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии по экстренным

показаниям с жалобами на резкие боли в животе без четкой локализации.

Пациентка длительно страдает хронической болезнью почек (ХБП) в исходе хронического гломерулонефрита (без гистологической верификации). В течение трех лет проводится заместительная почечная терапия ПД. За сутки до поступления в стационар появились резкие боли в животе без четкой локализации, помутнение диализного раствора.

Анамнез жизни без особенностей. Эпидемиологический анамнез отсутствует. Вредные привычки отрицает. Перенесенные заболевания: детские инфекции, острые респираторные заболевания, COVID-19 в 2021 г. Эпизоды диализного перитонита не регистрировались.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 36,6 °С. Пациентка в сознании, правильно ориентирована в месте и времени. Нормостеническое телосложение, удовлетворительное питание. Кожные покровы и слизистая обычной окраски, периферических отеков нет. Частота дыхания 16/мин, при аускультации везикулярное. Частота сердечных сокращений 75/мин, артериальное

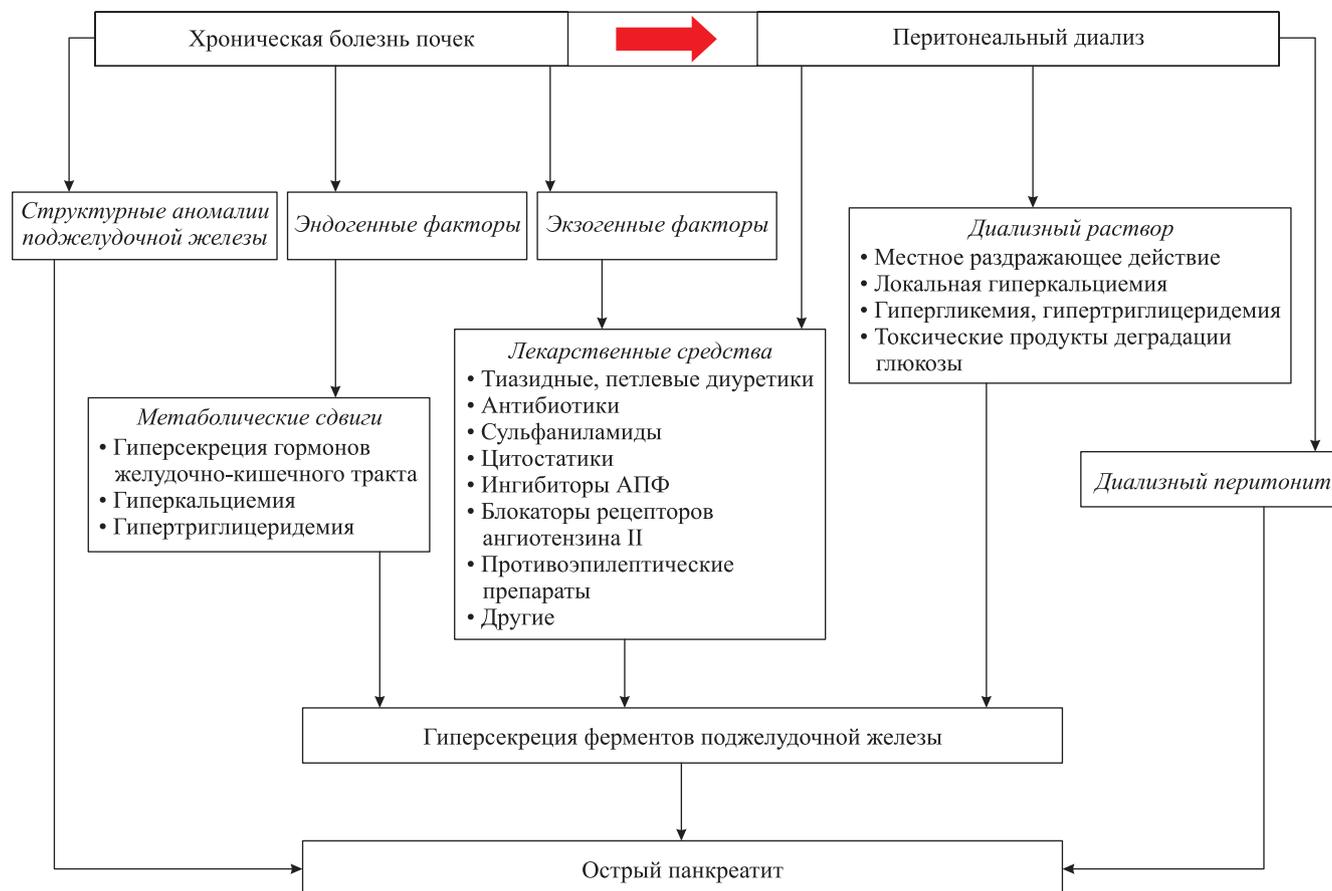


Рис. 1. Патофизиологические механизмы развития острого панкреатита у пациентов с хронической болезнью почек на лечении перитонеальным диализом [3, 11, 12]

Fig. 1. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis in patients with chronic kidney disease on peritoneal dialysis treatment [3, 11, 12]

давление 120/70 мм рт. ст. Живот не увеличен в размере, симметричный, ограничено участвует в акте дыхания. При пальпации живот напряженный, большие в нижних отделах. Регистрируется болезненность, преимущественно в гипогастрии. Положительные симптомы раздражения брюшины. Печень не увеличена. Справа от пупка располагается наружная часть диализного катетера, кожа вокруг него не изменена. Стул без патологических примесей. При ректальном исследовании: перианальная область без изменений; ампула пустая; на перчатке след кала светло-коричневого цвета. Почки не пальпируются. Анурия.

Пациентке проводится заместительная почечная терапия в режиме постоянного амбулаторного ПД в объеме 8 л/сут (4 обмена по 2 л) растворами Физιονил (6 л) и Айкодекстрин (2 л). Программа ПД адекватная, эпизоды диализного перитонита и другие осложнения отрицает.

Результаты лабораторного и инструментального обследования в день поступления представлены в табл. 1.

По результатам клинико-лабораторного обследования у пациентки диагностирован диализный перитонит. Назначена антибактериальная и симптоматическая терапия:

Таблица 1

Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентки В. при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии
The results of laboratory and instrumental examination of patient V. upon admission to the intensive care unit

Метод	Результат
Общий анализ крови	Эритроциты $3,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 123 г/л, лейкоциты $16,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 89,5%, тромбоциты 288×10^9 /л
Биохимический анализ крови	АЛТ 14 Ед/л, АСТ 12 Ед/л, альфа-амилаза 87 Ед/л (норма 25–125), глюкоза 5,5 ммоль/л, мочевины 14,8 ммоль/л, креатинин 836 мкмоль/л, билирубин (общий) 5,2 мкмоль/л, С-реактивный белок 288 мг/л, прокальцитонин ≥ 2 мкг/л, фибриноген 6,8 г/л, АЧТВ 31,6 с, протромбиновое время 17,7 с
Антитела к <i>Coronavirus (SARS-CoV-2)</i>	IgM 3 (норма <2), IgG 446 (норма <10)
Анализ диализной жидкости	Цвет серовато-желтый. Цитоз $7128 (\times 10^6$ в л), нейтрофилы 94%, лимфоциты 2%, моноциты 4%, эритроциты 36×10^6 /л
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Пневматизация петель кишечника. Печень не увеличена. Контуры четкие, ровные. Эхогенность повышена. Звукопроводимость не снижена. Структура однородная. Очаговые образования не визуализируются. Внутривенечные желчные протоки не расширены. Воротная вена и печеночные вены не расширены, проходимы. Желчный пузырь не увеличен, 64×20 мм, стенки не утолщены, 2 мм, однородные, в полости анэхогенное содержимое. Паравезикальной инфильтрации не выявлено. Гепатикохоледох не расширен – 6 мм, лоцируется фрагментарно. Поджелудочная железа визуализируется фрагментарно, головка 25 мм, тело 19 мм, хвост 22 мм. На доступных осмотрах участков эхогенность повышена, структура однородная без очаговых изменений. Вирсунгов проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Селезенка не увеличена, контуры ровные, структура однородная без очаговых изменений, эхогенность средняя. Петли кишечника не дилатированы, стенки не утолщены, перистальтируют. Во всех отделах визуализируется свободная жидкость. В правом поддиафрагмальном пространстве толщиной 18 мм, в подпеченочном пространстве толщиной 30 мм, в поддиафрагмальной области слева толщиной 15 мм, около селезенки толщиной 15 мм, по латеральным каналам толщиной 40 мм, в малом тазу толщиной 60 мм. Заключение. Эхо-признаки свободной жидкости в брюшной полости (перитонеальный диализ) и диффузных изменений печени, поджелудочной железы
Рентгенография органов грудной клетки	На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Легочный рисунок не изменен. Корни легких структурны, не расширены. Тень сердца и средостения не расширены. Контур купола диафрагмы четкий, ровный. Синусы свободные
Обзорная рентгенография органов брюшной полости	Признаков нарушения целостности полого органа брюшной полости не выявлено. Определяются единичные горизонтальные уровни жидкости в просвете кишечника
Электрокардиография	Синусовый ритм. ЧСС 80 уд./мин. PQ 0,12; QRS 0,08; QT 0,35. Отклонение электрической оси сердца влево. Блокада левой передней ветви пучка Гиса
Диализный раствор направлен на микробиологическое исследование	

- ампициллин + сульбактам (1000 мг + 500 мг) внутривенно 3 раза в сутки;
- цефепим по 500 мг (интраперитонеально) в диализный раствор 4 обмена в сутки;
- натрия хлорид 0,9% 1000 мл внутривенно 2 раза в сутки;
- трамадол 100 мг внутримышечно (по показаниям).

Через три дня отмечено незначительное улучшение состояния пациентки. Интенсивность болей стала меньше, с локализацией в окологупочной области. Температура тела нормальная. Появилась пастозность голеней, век. Со стороны легких и сердца без динамики, АД 125/80 мм рт. ст. Живот участвует в акте дыхания, мягкий при пальпации. Локальное напряжение живота определяется в окологупочной области, здесь же ограниченная болезненность при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул: склонность к запорам, цвет коричневый. Мутность диализного раствора стала немного меньше, но полная прозрачность отсутствовала. Результат бактериологического исследования диализного раствора – роста микрофлоры нет. Сохранились лейкоцитоз, высокий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина (табл. 2). Произведена смена системной антибактериальной терапии: назначен тигециклин 100 мг внутривенно дважды в сутки; продолжены интраперитонеальное введение цефепима 1,0 г при каждом обмене, инфузионная и симптоматическая терапия (эноксапарин натрия 4000 анти-ХА МЕ подкожно 1 раз в сутки, рабепразол 20 мг внутривенно 1 раз в сутки). Увеличена программа ПД до 10 л/сут (по 2 л 5 обменов).

В последующие дни состояние пациентки оставалось тяжелым с отрицательной динамикой. Сохранялся умеренно выраженный болевой синдром в окологупочной области. Симптомы раздражения брюшины отсутствовали. Регистрировался стойкий синдром системной воспалительной реакции: лейкоцитоз крови со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокие концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина, хотя уровень последних стал меньше. Отмечалось снижение общего белка, нарастание активности печеночной трансаминазы в полтора и альфа-амилазы в два раза, гипокалиемия. Программа ПД неадекватна по ультрафильтрации (отрицательная, несмотря на проведенную коррекцию). Диализный раствор оставался мутным (при повторном отрицательном посеве), с высоким титром лейкоцитов (табл. 2).

Проведена смена интраперитонеального антибиотика на ванкомицин по 1,0 г дважды в сутки и имипенем – циластатин по 500 мг трижды в сутки.

Выполнены эзофагогастродуоденоскопия и динамическое ультразвуковое исследование (УЗИ)

брюшной полости и малого таза. Заключение эзофагогастродуоденоскопии: поверхностный гастрит; геморрагический дуоденит; аксиальная кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей пациентки В. до диагностической лапароскопии и удаления перитонеального катетера
Dynamics of laboratory parameters of patient V. before diagnostic laparoscopy and removal of the peritoneal catheter

Параметр	Пребывание в стационаре	
	Третьи сутки	Восьмые сутки
Общий анализ крови		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,65	3,44
Гемоглобин, г/л	121	109
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,4	13,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	7	2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	80	83
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	246	257
Биохимический анализ крови		
Билирубин общий, мкмоль/л	4,2	5,4
– прямой, мкмоль/л	2,4	2,6
– непрямой, мкмоль/л	1,8	2,8
Глюкоза, моль/л	4,8	5,4
АЛТ, Ед/л (норма 5–34)	12	46
АСТ, Ед/л (норма 5–31)	13	47
Альфа-амилаза, Ед/л (норма 25–125)	70	249
Общий белок, г/л	61	41
Щелочная фосфатаза, Ед/л	95	152
С-реактивный белок, мг/л	317	99
Прокальцитонин, мкг/л	≥ 10	7
Креатинин, мкмоль/л	764	730
Мочевина, ммоль/л	17,3	23,5
Триглицериды, ммоль/л	1,7	–
Паратиреоидный гормон, пг/мл	287	–
Электролиты крови		
Натрий, ммоль/л	130	132
Калий, ммоль/л	4,0	3,6
Кальций иониз., ммоль/л	1,31	1,25
рН	7,39	7,24
Бикарбонат, ммоль/л	24	23
Анализ диализного раствора		
Цвет	Гнойный	Желтый
Прозрачность	Мутная	Неполная
Цитоз, кл. $\times 10^6/л$	5076	318
Эритроциты, кл. $\times 10^6/л$	4	227
Нейтрофилы, %	96	74
Моноциты, %	2	2
Лимфоциты, %	2	24
Бактериологическое исследование диализного раствора	Роста нет	Роста нет

Заключение УЗИ брюшной полости и малого таза: эхо-признаки свободной жидкости в брюшной полости (перитонеальный диализ), диффузных изменений печени, поджелудочной железы и многокамерного образования малого таза (в проекции придатков матки) общими размерами 90 × 45 мм.

2. Диагностика и лечение острого панкреатита

Динамики в состоянии пациентки на фоне проведения комплексного консервативного лечения не наблюдалось. Диализный перитонит имел рефрактерное течение. Программа ПД неадекватна по ультрафильтрации (отрицательная). Характер образования в малом тазу по результатам УЗИ был не ясен. Принято решение выполнить диагностическую лапароскопию [10] и удалить перитонеальный катетер с переводом пациентки на заместительную почечную терапию ГД.

Протокол операции. При ревизии брюшной полости не выявлено повреждений полых органов, обнаружены нити фибрина и пятна стеаринового некроза по всей поверхности брюшины и большого

сальника. Последний стекловидно отечный, с участками синюшного оттенка в области поперечной ободочной кишки (рис. 2). Выполнена интраоперационная биопсия максимально измененного участка большого сальника (при гистологическом исследовании фиброзно-жировая ткань с некрозом).

В области малого таза выявлены крупные серозные кисты обоих яичников и спайки между маткой и участком прямой кишки (рис. 3). На матке имеется миоматозный узел диаметром 3 см. В брюшной полости остатки мутного диализного раствора. Кишечник немного раздут, перистальтика присутствует. Брюшная полость омыта раствором антисептика, санирована, фибрин максимально удален. Из отдельного разреза 3 см над проекцией внутренней манжеты выделен и удален перитонеальный катетер.

Результаты лапароскопии, а также предшествующая операции отрицательная динамика лабораторных параметров (нарастание лейкоцитоза, уровня С-реактивного белка, печеночных ферментов, альфа-амилазы) свидетельствовали о развитии у пациентки острого деструктивного панкреатита.

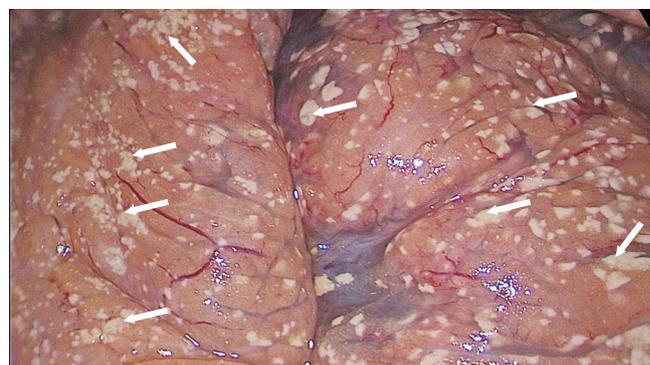
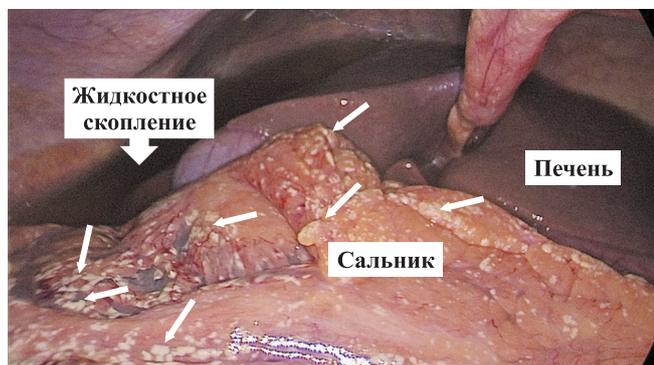


Рис. 2. Очаги стеаринового некроза в большом сальнике при диагностической лапароскопии у пациентки В.

Fig. 2. Foci of stearin necrosis in the greater omentum during diagnostic laparoscopy in patient B.

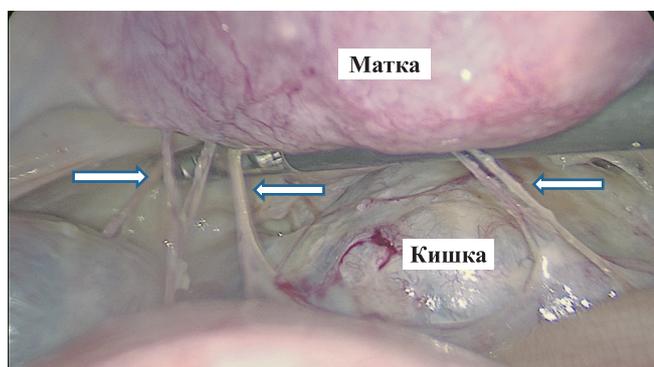


Рис. 3. Спайки между маткой и кишкой при диагностической лапароскопии у пациентки В.

Fig. 3. Adhesions between the uterus and Intestine during diagnostic laparoscopy in patient B.

В послеоперационном периоде выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с болюсным внутривенным введением 100 мл ультра-виста 370 со скоростью 4 мл в секунду. Заключение. Состояние после операции. КТ-признаки уплотнения парапанкреатической клетчатки (парапанкреатит) и инфильтративных изменений забрюшинной клетчатки во всех отделах с тенденцией к формированию ограниченных жидкостных скоплений:

- по заднему листку околопочечной фасции справа толщиной слоя до 11 мм, приблизительными размерами 38 × 68 мм;
- по переднему листку околопочечной фасции справа толщиной слоя до 20 мм, приблизительными размерами 63 × 154 мм;

- по латеральной поверхности восходящей ободочной кишки толщиной слоя до 23 мм, приближенными размерами 64 × 131 мм;
- в области большого сальника справа приближенными размерами 42 × 137 × 89 мм;
- в паранефральной клетчатке слева толщиной слоя до 30 мм, приближенными размерами 61 × 64 мм;
- по большой кривизне тела желудка толщиной слоя до 35 мм, приближенными размерами 53 × 53 мм.

Для дальнейшего лечения пациентка переведена в реанимационное отделение. На вторые сутки после операции беспокоили боли в области послеоперационной раны. Общее состояние пациентки оставалось тяжелым. Показатели системы интегральной оценки тяжести состояния: APACHE II 16 баллов, SOFA 5 баллов. Пациентка правильно ориентирована в пространстве, времени и собственной личности; сознание ясное, по шкале комы Глазго 15 баллов. Кожные покровы бледные, нормальной влажности, сниженного тургора. Нижние конечности пастозны. Температура тела 36,5 °С. Дыхание самостоятельное; FIO₂: 21%; SPO₂: 94%. Частота дыхания 18/мин. При аускультации дыхание жесткое, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 90/мин, АД 110/60 мм рт. ст. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в области послеоперационной раны; при аускультации выслушивается вялая кишечная перистальтика; симптомы раздражения брюшины отсутствуют. В области установки катетера центральной вены без признаков воспаления. Послеоперационная повязка сухая. По дренажу 500 мл серозно-геморрагического отделяемого. При лабораторном обследовании продолжал регистрироваться выраженный лейкоцитоз крови со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокие уровни С-реактивного белка и прокальцитонина, отмечено нарастание билирубина крови и выраженная гипоальбуминемия; ферменты крови нормализовались (табл. 3).

Пациентке продолжена многокомпонентная терапия, которая включала:

- ежедневное проведение сеансов гемофильтрации;
- внутривенное введение антибиотиков (линезолид 1,2 г/сут, имипенем 1,0 г/сут);
- инфузионную терапию;
- коррекцию гипоальбуминемии (альбумин 25% 100 мл/сут внутривенно);
- противоязвенную и гастропротективную терапию (рабелок 20 мг/сут внутривенно);
- парентеральное питание (дипептивен 100 мл внутривенно);
- коррекцию электролитного состава крови (внутривенное введение калия хлорида 4%);

- коррекцию анемии (эритропоэтин 2500 МЕ/сут, подкожно);
- терапию болевого синдрома (трамадол 200 мг/сут, кетопрофен 200 мг/сут, внутривенно);
- антикоагулянтную терапию (эниксум 0,4 мл/сут, подкожно);
- лечение, направленное на оптимизацию работы желудочно-кишечного тракта (метоклопрамид 2,0 мл 3 раза в сутки внутривенно).

На пятые сутки после диагностической лапароскопии (14-е сутки пребывания в стационаре) состояние пациентки тяжелое с отрицательной динамикой. Отмечалось усиление абдоминального болевого синдрома. Сознание ясное, ориентирована в пространстве, времени и собственной личности, по шкале комы Глазго 15 баллов. Показатели системы интегральной оценки тяжести состояния: APACHE II 20 баллов, по шкале SOFA 8 баллов. Кожные покровы землистые. Периферических отеков нет. Температура тела 36,1 °С. Дыхание самостоятельное: FIO₂: 21%; SPO₂: 98%. Частота дыхания 18/мин. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 93/мин. АД 104/68 мм рт. ст. Живот вздут, при пальпации мягкий, болезненный в области послеоперационной раны. Перистальтика вялая, стул однократный. Анурия. Повязки на послеоперационных ранах сухие, чистые. Кожные покровы в области установки катетера магистральной вены без признаков воспаления. При лабораторном обследовании сохранялся лейкоцитоз крови со сдвигом лейкоцитарной формулы, высокие уровни острофазовых белков, регистрировалось дальнейшее повышение билирубинемии, увеличение активности щелочной фосфатазы (табл. 3). Усиление абдоминального болевого синдрома, нарастание интенсивности билирубинемии и синдрома системной воспалительной реакции явились показанием для выполнения санационной релапароскопии и ревизии органов брюшной полости [10].

Протокол операции. При ревизии брюшной полости во всех отделах регистрировались бляшки стеаринового некроза и нити фибрина, удалено 4000 мл прозрачного выпота (при микробиологическом исследовании роста не получено), выполнены санация и дренирование очаговых скоплений жидкости в парапанкреатической области, санация брюшной полости физиологическим раствором, установлены силиконовые дренажи в левое поддиафрагмальное и подпеченочное пространства, в малый таз.

В послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось очень тяжелым. Через сутки после повторной операции отмечено снижение АД, начата вазотропная поддержка норадреналином 0,2 мкг/кг/мин. На ЭКГ зарегистрированы признаки ишемии субэндокардиальных слоев миокарда переднебоко-

вой стенки левого желудочка. При эхокардиографии выявлено нарушение локальной сократимости – гипокинез верхушечно-переднего и перегородочного сегментов левого желудочка. При лабораторном обследовании определялось повышение кардиоспецифических ферментов: общая креатинфосфокиназа 1896 ЕД/л (норма 26–192), креатинфосфокиназа сердечной фракции 37 ЕД/л (норма 0,0–24,0), лактатдегидрогеназа 830 Ед/л (норма 81–234), тропонин I 21999,9 нг/мл (норма 8,4–18,3). Учитывая полученные результаты лабораторно-инструментального обследования, у больной диагностирован инфаркт миокарда 2-го типа. При нарастающих явлениях

полиорганной недостаточности на 18-е сутки стационарного лечения наступил летальный исход.

При патолого-анатомическом вскрытии на брюшине и в ткани сальника множество серо-желтых творожистого вида очагов стеатонекроза; поджелудочная железа желто-серого цвета, дряблой консистенции со стертым дольчатым рисунком и множеством грязно-желтых творожистого вида очагов стеатонекроза (при гистологическом исследовании обширные очаги стеатонекроза с очаговой лейко-лимфоцитарной инфильтрацией); клетчатка вокруг железы грязно-серого цвета, бесструктурная, с множеством очагов стеатонекроза. Миокард

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей пациентки В. после диагностической лапароскопии
Dynamics of laboratory parameters of patient V. after diagnostic laparoscopy

Методика исследования	После диагностической лапароскопии и удаления перитонеального катетера		После санационной релапароскопии
	Вторые сутки	Пятые сутки	
Общий анализ крови			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,4	2,4	3,3
Гемоглобин, г/л	111	79	98
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	28,2	16,6	19,2
Нейтрофилы, %	91	86	90
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	71	150	70
Биохимический анализ крови			
Билирубин общ., мкмоль/л	31,7	41,4	24,7
– не прямой, мкмоль/л	14,1	9,1	6,5
– прямой, мкмоль/л	17,6	32,4	18,2
Глюкоза, моль/л	4,4	2,7	2,1
АЛТ, Ед/л	11	12	20
АСТ, Ед/л	40	44	33
Альфа-амилаза, Ед/л (норма 25–125)	60	45	73
Альбумин, г/л	16,6	30	31
Щелочная фосфатаза, Ед/л (норма 30–112)	–	264	–
С-реактивный белок, мг/л	303	240	147
Прокальцитонин, мкг/л	27	560	167
АЧТВ, с	52,3	52,1	41,2
Протромбиновое время, с	31,0	24,1	14,3
Фибриноген, г/л	4,3	3,1	1,9
Креатинин, мкмоль/л	449	539	275
Мочевина, ммоль/л	13,8	19,6	22,8
Электролиты крови			
Натрий, ммоль/л	128	128	131
Калий, ммоль/л	4,0	4,5	4,7
Кальций иониз., ммоль/л	1,21	1,12	0,93
рН	7,23	7,21	7,34
Бикарбонат, ммоль/л	20	17	15
Микробиологическое исследование			
Кровь	Роста нет	Роста нет	
Мокрота	<i>Streptococcus viridans</i> $10^4/мл$ Чувствительность: азтреонам, амикацин, имипенем	<i>Streptococcus viridans</i> $10^6/мл$ Чувствительность: азтреонам, амикацин	

красно-коричневого цвета неравномерного кровенаполнения с выраженным глинистым оттенком (при гистологическом исследовании выявлены диффузные и периваскулярные прослойки соединительной ткани, неравномерная гипертрофия и контрактурные повреждения кардиомиоцитов, отложение липофусцина в кардиомиоцитах, полнокровие сосудов, очаговая крупнокапельная жировая дистрофия).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует трудности клинической диагностики острого панкреатита у пациентки с ХБП на заместительной терапии ПД. Согласно модифицированной классификации Атланта-92 и Национальным клиническим рекомендациям по острому панкреатиту, диагностика заболевания требует наличия двух из трех следующих признаков [10, 14]:

- 1) характерный абдоминальный болевой синдром (интенсивная персистирующая боль, локализованная в эпигастрии, часто с иррадиацией в спину);
- 2) повышение активности амилазы и/или липазы крови, превышающей верхнюю границу нормы в три и более раза;
- 3) характерные признаки при компьютерной/магнитно-резонансной томографии или трансабдоминальном УЗИ.

У нашей пациентки при поступлении и в первые несколько суток пребывания в стационаре ни один из перечисленных диагностических критериев острого панкреатита не определялся. Заболевание началось с болевого синдрома в животе, но боли не имели четкой локализации и иррадиации, рвота отсутствовала, при пальпации болезненность и небольшое напряжение мышц локализовались преимущественно в гипогастрии. Активность амилазы крови была нормальной, хотя, как указывалось выше, подобная ситуация допустима, т. к. пациентка использовала диализный раствор, содержащий полимер глюкозы. УЗИ брюшной полости регистрировали только диффузные изменения в поджелудочной железе и отсутствие какой-либо характерной симптоматики, однако, как известно, диагностическая информативность УЗИ при остром панкреатите ограничена из-за особой топографии поджелудочной железы, а также в ранней стадии заболевания. У нашей пациентки исследование выполнялось без удаления диализного раствора из брюшной полости, что также могло повлиять на полученные результаты. Таким образом, на момент поступления и на протяжении первой недели пребывания в стационаре клинико-лабораторная симптоматика – болевой синдром в брюшной полости, помутнение и воспалительный характер (высокий цитоз) диализного раствора и признаки системной воспалительной реакции (лей-

коцитоз периферической крови, сывороточное повышение С-реактивного белка и прокальцитонина) – соответствовала диализному перитониту; данные за другую этиологию перитонита, кроме диализного, отсутствовали. Часто встречаемое осложнение ПД – диализный перитонит имеет сходные проявления с острым панкреатитом, поэтому диагностика последнего может задерживаться. Именно это имело место у нашей пациентки. О первоначальной диагностике диализного перитонита и отсроченной диагностике острого панкреатита у ПД-пациентов сообщают и другие авторы [3, 10]. Возможно, что выполнение КТ с контрастированием – «золотого стандарта» диагностики острого панкреатита, а также определение амилазы и/или липазы в диализном растворе могли бы помочь в более раннем выявлении заболевания, однако показания для проведения этих исследований при поступлении отсутствовали [10].

Остается открытым вопрос, был ли диализный перитонит причиной развития острого панкреатита, или это было уже раннее осложнение острого панкреатита – панкреатогенный (ферментативный) перитонит. Складывается впечатление, что второе предположение является более реальным. Подтверждением тому служит стойкое отсутствие при повторных исследованиях роста микрофлоры в диализном растворе (хотя подобное могло быть следствием проведения интенсивной антибактериальной терапии) и развитие на седьмые-восьмые сутки пребывания в стационаре тяжелого острого деструктивного перитонита, подтвержденного повышением уровня амилазы крови в два раза, характерными признаками при КТ и лапароскопии.

Причина развития острого панкреатита у нашей пациентки осталась неизвестной. У нее отсутствовали классические для общей популяции причины острого панкреатита: алиментарный фактор, заболевания гепато-билиарной системы и травма поджелудочной железы. У нее также не регистрировались метаболические нарушения (гиперкальциемия, вторичный гиперпаратиреоз, гипертриглицеридемия), встречающиеся при ХБП и предрасполагающие к развитию острого панкреатита [3, 10, 12]. Вероятными факторами риска были факторы, связанные с методом ПД, включая диализный перитонит, если он был первичным. Еще одна потенциальная причина развития острого панкреатита – это медикаментозная терапия. В силу длительности и тяжести основного заболевания пациентка принимала различные лекарственные средства, ей проводилась интенсивная медикаментозная терапия диализного перитонита, при том что лекарственные средства из группы высокого риска, способные инициировать острый панкреатит, не назначались [11]. Отсутствие четко идентифицированного одного-единственного и специфического этиологического фактора остро-

го панкреатита у нашей пациентки – характерная особенность диализной популяции. Авторы опубликованных наблюдений обращают внимание, что установить факторы риска для острого панкреатита у диализных пациентов удается редко, доля таких пациентов невелика – от трети до половины всех случаев [3, 12]. У остальных пациентов диагностируется идиопатический острый панкреатит, у ПД-пациентов он встречается в два раза чаще, чем в общей популяции. Идиопатический характер острого панкреатита у диализных пациентов подразумевает кумулятивный эффект отдельных патогенных факторов: факторы риска, встречающиеся в общей популяции, факторы риска, связанные с почечной недостаточностью и ее осложнениями, и еще один фактор риска – диализ, особенно ПД, хотя его связь с острым панкреатитом до сих пор остается спорной и не общепринятой [6–8].

У диализных пациентов используют общепринятую лечебную тактику острого панкреатита с ранним назначением антибиотиков для профилактики развития острого панкреонекроза, снижения смертности и частоты инфицирования [15]. Зачастую достаточно консервативного лечения, однако в данном случае проведение такового в полном объеме оказалось неэффективным. Хирургическое вмешательство выполняется по определенным показаниям, у наблюдаемой пациентки таковыми явились диагностические трудности (УЗИ-признаки многокамерного образования малого таза) и необходимость прерывания программы ПД в первом случае и усиление абдоминального болевого синдрома, нарастание интенсивности механической желтухи и синдрома системной воспалительной реакции во втором случае [10]. Следует отметить, что четкие рекомендации в отношении модальности диализа у ПД-пациентов в случае развития острого панкреатита – продолжить данную методику или перевести на ГД – отсутствуют. Одним из показаний к прерыванию программы ПД значится недостаточная (отрицательная) ультрафильтрация, что имело место у нашей пациентки. В то же время проведение ГД при остром панкреатите сопряжено с высокой частотой геморрагических осложнений [6, 9].

Наша пациентка имела тяжелое течение острого панкреатита с развитием панкреонекроза и присоединением серьезных осложнений. КТ-индекс тяжести панкреатита по Бальтазару составил 8 баллов (6 зон перипанкреатического скопления жидкости, некроз поджелудочной железы), полиорганная дисфункция по шкале SOFA – 5–8 баллов [10]. В настоящее время такая ситуация характерна и для общей, и для диализной популяции пациентов, среди последних летальность в несколько раз выше и варьирует от 8 до 58% [7, 8, 12]. Острый панкреатит у пациентов на ПД протекает тяжелее, чем у пациентов, получающих лечение ГД, они чаще нуждаются в госпитализации,

и у них чаще развивается панкреонекроз [9]. У нашей пациентки регистрировались все известные факторы неблагоприятного прогноза острого панкреатита, к которым относят: возраст более 50 лет, наличие тяжелого основного заболевания, лейкоцитоз и повышение активности печеночных трансаминаз крови, интегральный показатель APACHE II >9 баллов. Наиболее частая причина смерти этих пациентов – сердечно-сосудистая патология, что и наблюдалось в данном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ХБП на заместительной почечной терапии ПД подвержены высокому риску развития острого панкреатита, зачастую связанного с кумулятивным эффектом различных факторов. Диагноз заболевания может быть отсрочен из-за схожести с диализным перитонитом и отсутствия диагностически значимого повышения активности амилазы крови в некоторых случаях. Целесообразен активный подход к ранней диагностике острого панкреатита ПД-пациентам с абдоминальным болевым синдромом и затянувшимся течением диализного перитонита, который включает исследование активности сывороточной липазы, активности амилазы в диализном растворе и выполнения КТ брюшной полости. Лечение тяжелого острого панкреатита у ПД-пациентов представляет определенные трудности. Ранняя диагностика заболевания и правильное лечение способствуют благоприятному исходу.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томиллина НА. Заместительная почечная терапии хронической болезни почек 5-й стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2022; 24 (4): 555–565. *Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016–2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society».* *Nephrology and Dialysis*. 2022; 24 (4): 555–565. (In Russ, English abstract). doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-555-565.
2. Pitrone F, Pellegrino E, Mileto G, Consolo F. May pancreatitis represent a CAPD complication? Report of two cases with a rapidly evolution to death. *Int J Artif Organs*. 1985; 8 (4): 235.
3. Manga F, Lim C-S, Mangena L, Guest M. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis: a case report with lite-

- rature review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012; 24 (1): 95–101. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834d4bcc.
4. Hou SW, Lee YK, Hsu CY, Lee CC, Su YC. Increased risk of acute pancreatitis in patients with chronic hemodialysis: a 4-year follow-up study. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e71801.
 5. De Tersant M, Kwon T, Macher M-A, Maisin A, Deschênes G, Niel O. Hypermnatremia and acute pancreatitis in chronic kidney disease: back to the salt mines. *Questions. Pediatr Nephrol*. 2017. doi: 10.1007/s00467-017-3821-2.
 6. Lee YC, Hung SY, Wang HH, Wang HK, Lin CW, Chang MY et al. Different risk of common gastrointestinal disease between groups undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis or with non-end stage renal disease. A Nationwide population-based cohort study. *Medicine*. 2015; 94 (36): e1482. doi: 10.1097/MD.0000000000001482.
 7. Bruno MJ, van Westerloo DJ, van Dorp WT, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN et al. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis: risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. *Gut*. 2000; 46 (3): 385–389. doi: 10.1136/gut.46.3.385.
 8. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1401–1405. doi: 10.1093/ndt/gfm769.
 9. Chen HJ, Wang JJ, Tsay WI, Her SH, Lin CH, Chien CC. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis in end-stage renal disease dialysis patients: a 10-year national cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 1–6. doi: 10.1093/ndt/gfw400.
 10. Острый панкреатит. Клинические рекомендации 2020. 66 с. Острый панкреатит. Клинические рекомендации [Acute Pancreatitis. Clinical Guidelines]. 2020. 66 p. <http://obshhestvo-xirurgov.rf/stranicapravlenija/unkr/urgentnajaabdominalnajahirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html>. (In Russian).
 11. Остроумова ОД, Акимова ЕС, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит: патогенетические механизмы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021; 3: 35–43. Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Drug-induced acute pancreatitis: pathogenetic mechanisms. *Siberian Medical Review*. 2021; 3: 35–43. doi: 10.20333/25000136-2021-3-35-43.
 12. Vidal E, Alberici I, Verrina E. Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. Acute pancreatitis in children on chronic maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (9): 1501–1512. doi: 10.1007/s00467-018-4043-y.
 13. Ревизивили АШ, Сажин ВП, Оловянный ВЕ, Захарова МА. Современные тенденции в неотложной абдоминальной хирургии в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2020; 7: 6–11. Revishvili ASH, Sazhin VP, Olovyannyj VE, Zakharova MA. Current trends in emergency abdominal surgery in the Russian Federation. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020; 7: 6–11. (in Russ. English abstract). doi: 10.17116/hirurgia20200716.
 14. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111.
 15. Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22: 316–321. doi: 10.1002/jhbp.221.

Статья поступила в редакцию 18.07.2023 г.
The article was submitted to the journal on 18.07.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-150-159

НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ АУТОПЕРФУЗИЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА *EX VIVO*: ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА

А.Р. Таркова¹, И.С. Зыков¹, М.О. Жульков¹, А.В. Протопопов¹, Я.М. Смирнов³,
А.Г. Макаев¹, А.В. Гусева¹, Ф.Ю. Косимов², М.Н. Муртазалиев¹, А.Д. Лиманский^{1, 3},
Д.А. Сирота^{1, 2}, Е.Э. Кливер¹, В.Е. Кливер², А.М. Волков¹, А.М. Чернявский^{1, 2}

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

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

³ Институт медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: провести сравнительное исследование эффективности 6-часовой нормотермической аутоперфузии сердечного трансплантата *ex vivo* и фармакохолодовой консервации раствором Bretschneider (Custodiol®, Германия). **Материалы и методы.** В качестве модели для проведения серии острых экспериментов были использованы свиньи породы ландрас весом 50 ± 5 кг в возрасте 4–5 месяцев ($n = 10$). В экспериментальной группе ($n = 5$) кондиционирование сердечно-легочного комплекса проводили методом аутоперфузии в течение 6 часов. В контрольной группе восстановление насосной функции сердца выполняли после 6-часовой фармакохолодовой консервации раствором Bretschneider. Оценку эффективности консервации трансплантата проводили путем измерения параметров гемодинамики, сократительной функции миокарда, потребления миокардом кислорода. **Результаты.** После реперфузии и повторной изоляции работающего сердечно-легочного комплекса сердечный выброс составил $0,63 [0,37; 0,8]$ л/мин и $0,37 [0,23; 0,37]$ л/мин в экспериментальной и контрольной группах соответственно ($p < 0,05$). Показатели – глобальная ударная работа левого желудочка и рекрутируемая преднагрузка ударная работа сердца – были значительно выше в экспериментальной группе ($p < 0,05$). **Заключение.** В ходе проведенного исследования было показано значительное преимущество нормотермической аутоперфузии в сохранении морфофункционального статуса донорского сердца по сравнению со статической фармакохолодовой консервацией раствором Bretschneider в течение 6 часов.

Ключевые слова: фармакохолодовая консервация, трансплантация сердца, консервация сердца, аутоперфузия, нормотермическая перфузия, реперфузионное повреждение.

NORMOTHERMIC *EX VIVO* HEART AND LUNG AUTOPERFUSION: ASSESSMENT OF FUNCTIONAL STATUS AND METABOLISM

A.R. Tarkova¹, I.S. Zykov¹, M.O. Zhulkov¹, A.V. Protopopov¹, Ya.M. Smirnov³, A.G. Makaev¹,
A.V. Guseva¹, F.Yu. Kosimov², M.N. Murtazaliev¹, A.D. Limansky^{1, 3}, D.A. Sirota^{1, 2},
E.E. Kliver¹, V.E. Kliver², A.M. Volkov¹, A.M. Chernyavsky^{1, 2}

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: to carry out a comparative study of the efficacy of a 6-hour normothermic *ex vivo* heart and lung autoperfusion and cold cardioplegia using Bretschneider's solution (Custodiol®, Germany). **Materials and methods.** Landrace pigs weighing 50 ± 5 kg at the age of 4–5 months ($n = 10$) were used as a model for a series of acute

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

experiments. In the experimental group ($n = 5$), the cardiopulmonary complex was conditioned by autoperfusion for 6 hours. In the control group, the heart pumping function was restored after 6-hour cold cardioplegia using Bretschneider's solution. The efficiency of graft preservation was assessed by measuring hemodynamic parameters, myocardial contractile function, and myocardial oxygen consumption. **Results.** After reperfusion and repeated isolation of the working cardiopulmonary complex, cardiac output was 0.63 [0.37; 0.8] L/min and 0.37 [0.23; 0.37] L/min in the experimental and control groups, respectively ($p < 0.05$). Indicators – global left ventricular stroke work index and preload recruitable stroke work – were significantly higher in the experimental group ($p < 0.05$). **Conclusion.** Normothermic autoperfusion is significantly more effective in preserving the morphofunctional status of a donor heart than static cold storage with Bretschneider solution for 6 hours.

Keywords: cold cardioplegia, cardiac transplantation, heart preservation, autoperfusion, normothermic perfusion, ischemia-reperfusion injury.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) является основным неблагоприятным результатом восстановления кровотока в донорском сердце, а также главной причиной ранней дисфункции трансплантата. В большинстве случаев забор донорского сердца начинается с прекращения кровоснабжения и отмывки *in situ* холодным консервирующим раствором с последующей эксплантацией и хранением на льду [1]. При этом, несмотря на целый ряд негативных последствий, данный способ фармакохолодовой консервации остается «золотым стандартом» сохранения донорских органов. Охлаждение органа до 4 °С замедляет клеточный обмен веществ, тем самым снижая потребность в кислороде, однако анаэробный метаболизм и другие клеточные метаболические процессы продолжают и при более низких температурах [2–4].

Несмотря на то что каскад ИРП включается во всех донорских трансплантатах, его обратимость, как и пределы пластичности компенсаторных механизмов эндотелиальной ауторегуляции, главным образом определяются длительностью периода ишемии трансплантата. Длительная ишемия особенно опасна для сердечного трансплантата из-за чрезвычайной чувствительности миокарда к гипоксии [5]. При использовании фармакохолодового способа консервации трансплантаты сердца могут быть безопасно сохранены в течение 4–6 часов, дальнейшее увеличение времени ишемии приводит к повышению риска развития ранней дисфункции трансплантата [1, 6]. Технологии аппаратной перфузии донорского сердца позволяют избежать развития характерных для методов статичной холодовой консервации осложнений, однако поиск оптимальной схемы и режима проведения коронарной перфузии сердечного трансплантата *ex vivo* продолжает оставаться предметом исследований. Несмотря на доказанную безопасность перфузионной поддержки донорского сердца *ex vivo* на этапе транспортировки, проблема оценки сократительной способности трансплантата остается нерешенной. Устройство, используемое в клинической практике – система OCS™ Heart Transmedics®

(Andover, MA, USA), – базируется на принципе, описанном О. Лангендорфом в конце 1800-х годов [7]. В данной системе оксигенированный перфузат нагнетается ретроградно в корень аорты, заставляя аортальный клапан закрываться, при этом оттекающая из коронарного синуса венозная кровь дренируется активно либо за счет собственного выброса правого желудочка в резервуар [8, 9].

Коронарная перфузия, по О. Лангендорфу, является эффективным способом обеспечения метаболических потребностей миокарда, но поскольку в данной схеме перфузии левый желудочек остается разгруженным, оценка насосной функции сердца, а значит, и прогнозирование функционального исхода трансплантации, затруднены. Описанные в 1926 году Е.Н. Starling и М.В. Visscher эксперименты с гемодинамической изоляцией сердечно-легочного комплекса стали широко известны благодаря обнаруженной авторами закономерности, описывающей взаимосвязь диастолического объема сердца и силы сердечных сокращений [10, 11]. В то же время использование методики изоляции аутоперфузируемого сердечно-легочного комплекса может обеспечить не только длительное и эффективное существование трансплантата *ex situ*, но и проведение динамической оценки сократительной способности с использованием ультразвуковых методов диагностики [12].

Невозможность эффективно оценить качество донорского органа часто приводит к ошибкам прогнозирования последствий его использования, а идея «лучше перестраховаться, чем потом сожалеть» приводит к значительному числу отказов от использования органов, несмотря на то что они, возможно, были пригодны для пересадки [13]. В дополнение к оценке лабораторных параметров качества функционирования донорского органа нормотермическая аутоперфузия позволит проводить более сложные диагностические процедуры, такие как эхокардиография *ex vivo* или коронароангиография [14]. Техника функциональной эхокардиографической оценки донорского сердца в эксперименте была подробно описана в недавно опубликованной работе G.M. Ruggeri et al., в данном исследовании были получены сопоставимые

результаты *ex vivo* оценки сердца при условии объемной нагрузки с таковыми при стандартной чреспищеводной или трансторакальной эхокардиографии сердца [15].

Таким образом, возможность замены периода холодовой асистолии нормотермической аутоперфузией имеет потенциал устранения негативных последствий длительной ишемии. Это может позволить доставлять донорские органы на большие расстояния, увеличить доступ к трансплантации в отдаленных регионах, а также обеспечить подбор оптимального донора и реципиента вне зависимости от их географической удаленности [16].

Цель: провести сравнительную оценку функционального и метаболического статуса сердечного трансплантата после 6-часовой нормотермической аутоперфузии и фармакохолодовой консервации раствором Bretschneider (Custodiol®), Германия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подготовка животных к эксперименту

В качестве модели для проведения серии экспериментов были использованы свиньи породы ландрас, самки, весом 50 ± 5 кг в возрасте 4–5 месяцев ($n = 10$). Уход, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). В экспериментальной группе ($n = 5$) кондиционирование сердца проводили в условиях 6-часовой нормотермической аутоперфузии сердечно-легочного комплекса *ex vivo*, затем выполняли фармакохолодовую консервацию раствором Bretschneider при 4°C в течение 1 часа с последующей реперфузией аппаратом искусственного кровообращения. В качестве группы контроля ($n = 5$) выступали сердца, консервированные в течение 6 часов согласно принятому в клинике протоколу фармакохолодовой консервации трансплантата раствором Bretschneider.

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 венозного катетеров. 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 в полостях сердца и магистральных сосудах, нарушений ритма сердца (электрокардиография), температуры органокомплекса. Анализ крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора XT-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 с использованием секторного фазированного датчика S5-1. Позиция датчика *ex vivo* по длинной оси левого желудочка и в апикальной четырехкамерной позиции. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали путем расчета скорости изменения давления в ЛЖ во время изоволюмического расслабления ($-dP/dt$). Ввиду отсутствия митральной регургитации показатель $-dP/dt$ был рассчитан альтернативным методом неинвазивной оценки по формуле:

$$-dP/dt = (DBP - LVEDP) = IVRT,$$

где DBP – диастолическое артериальное давление; LVEDP – конечно-диастолическое давление в левом желудочке.

LVEDP оценивали на основании отношения пиковой скорости митрального притока E/A: LVEDP = 10 мм рт. ст., если E/A 1,6, и 20 мм рт. ст., если E/A >1,6. IVRT – время изоволюмического расслабления, которое рассчитывается путем вычитания T1 (времени от начала QRS до окончания кровотока в выходном тракте ЛЖ) из T2 (время от начала QRS до начала потока через митральную клапан) согласно методике, подробно описанной в работе R. Parekh et al. [17]. Сердечную функцию оценивали путем расчета сердечного выброса (CB), глобальной ударной работы левого желудочка – SWLV (от англ. stroke work left ventricular) по формуле $SW = SV \times (ESP - EDP)$, где SV (от англ. stroke volume) – ударный объем, ESP (от англ. end-systolic pressure) – конечно-систолическое давление и EDP (от англ. end-diastolic pressure) – конечно-диастолическое давление, рекрутируемой преднагрузкой ударной работы сердца – PRSW (от англ. preload recruitable stroke work) как отношение SWLV и EDP.

Для оценки эффективности дыхательной функции аутологических легких проводили мониторинг газового состава образцов крови, взятых из левого предсердия при помощи анализатора Radiometer

ABL800 FLEX (Дания). Потребление миокардом кислорода рассчитывали по формуле:

$$LV O_2 \text{ cons} = \frac{([O_2]_a) - ([O_2]_{cs}) \times CAF}{LV \text{ mass}},$$

мл- O_2 /мин/100 г,

где $[O_2]_a$ – содержание кислорода в артериальной крови; $[O_2]_{cs}$ – содержание кислорода в крови коронарного синуса; CAF – коронарный кровоток; LV mass – масса миокарда левого желудочка.

Содержание кислорода в крови рассчитывали по формуле:

$$O_2 = \frac{\%O_2 \text{ Sat} \times [Hb] \times O_2 \text{ capacity of Hb (1,34 мл } - O_2/\text{г)}}{100},$$

мл- O_2 /дл.

Коронарное сосудистое сопротивление (CVR) рассчитывали по формуле:

$$CVR = \frac{(иАДАо(ср) - иДПП(ср))}{CBF \times 100 \text{ г}},$$

где иАДАо(ср) – среднее инвазивное давление в корне аорты; иДПП(ср) – среднее инвазивное давление в правом предсердии; CBF – коронарный кровоток (от англ. *coronary blood flow*, мл/мин).

Хирургическая техника эксперимента

Эксплантацию работающего сердечно-легочного комплекса (СЛК) выполняли через срединную стернотомию. Изоляцию СЛК начинали с удаления перикарда и мобилизации верхней полой вены (ВПВ), затем выделяли брахиоцефальный ствол (БЦС), левую подключичную артерию (ЛПКА), нижнюю полую вену (НПВ). Трахею осторожно отделяли от пищевода, используя электрокоагулятор, добываясь гемостаза. После введения гепарина (3 мг/кг массы тела) ЛПКА перевязывали максимально дистально, через культю артерии устанавливали интродьюсер для измерения иАД в корне аорты и проведения диагностических катетеров. Затем лигировали и пересекали БЦС, в культю артерии устанавливали артериальную канюлю 18 Fr, которую соединяли с артериальным резервуаром, фиксированным на высоте 1 метра над уровнем сердца. После пережатия нисходящей грудной аорты на уровне перешейка открывали артериальную магистраль и начинали забор артериальной крови в резервуар. После стабилизации уровня крови и артериального давления в бедренную вену вводили 1–1,5 литра раствора Рингера. После этого перевязывали и пересекали полые вены, трахею пересекали и повторно интубировали трубкой с манжетой. Функционирующий СЛК окончательно отделяли от окружающих тканей, переносили в контейнер с теплым физиологическим раствором (38 °C),

пережимали артериальную магистраль и продолжали наблюдение в течение 6 часов. На всем протяжении аутоперфузии производили непрерывную инфузию 5% раствора кальция хлорида (3–5 мл/ч) и 10% глюкозы (5–10 мл/ч) для поддержания уровня в крови в референтном интервале.

После 6 часов нормотермической аутоперфузии СЛК выполняли кардиоплегию введением в корень аорты 2 литров раствора Bretschneider (Custodiol® , Германия, НТК). Затем СЛК хранили в растворе Bretschneider при температуре 4 °C в течение 1 часа. По прошествии этого времени сердце перфузировали в течение 15–20 минут с использованием аппарата искусственного кровообращения, заполненного собственной кровью животного. В случае необходимости проводили электрическую дефибрилляцию. После согревания и восстановления сердечной деятельности СЛК наполняли кровью, изолировали и проводили ультразвуковую оценку сердечной деятельности.

Образцы тканей для гистологического исследования иссекали из верхушечной части левого желудочка сердца и средней доли левого и правого легких, фиксировали в 10% нейтральном формалине, после фиксации обезжировали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин с помощью диспенсера с нагревающей и охлаждающей платами. Из парафиновых блоков на микротоме Microm HM 550 приготавливали гистологические срезы толщиной 4–5 мкм. Перед окраской проводили депарафинацию срезов по 10–15 минут в двух порциях чистого ксилола, с последующим удалением его в трех порциях спирта нисходящей крепости (абсолютный – 70°) до дистиллированной воды. Гистологические срезы окрашивали по стандартным методикам: гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона с комбинированной докраской эластических волокон орсеином, а также проводили PAS-реакцию. Полярно-микроскопическое исследование миокарда проводили на микроскопе Axio Scope.A1 (Zeiss, Германия), снабженного анализатором и поляризатором, фотокамерами AxioCam HRm и AxioCam HRc (Zeiss, Германия) и программным обеспечением ZEN blue (Zeiss, Германия).

Статистическую обработку 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. Достоверность различий между сравниваемыми группами (p) для непрерывных данных рассчитывалась с использованием непараметрических критериев Mann–Whitney в независимых группах и Wilcoxon – в зависимых. Уровень значимости между сравниваемыми группами считали достоверным при $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех экспериментах с целью компенсации ад- ренергической стимуляции на этапе реперфузии вво- дили 0,3–0,5 мл 0,01% раствора эpineфрина. Однако несмотря на это, сердца контрольной группы не были способны поддерживать артериальное давление в корне аорты на уровне 60 мм рт. ст., а в большинстве экспериментов спустя 5–10 минут самостоятельной работы СЛК наблюдались брадикардия и выражен- ное расширение камер сердца, требующее неотлож- ного дренирования камер и реперфузии при помощи аппарата искусственного кровообращения.

При этом в экспериментальной группе время ре- перфузии, необходимое для отлучения СЛК от ис- кусственного кровообращения с возможностью са- мостоятельно поддерживать уровень артериального давления в корне аорты не ниже 60 мм рт. ст., соста-

вило 87 [67; 102] мин и 19 [17,5; 22,5] мин ($p < 0,05$) в контрольной и экспериментальной группах соот- ветственно. При этом во всех экспериментах конта- рольной группы восстановление сердечного ритма требовало проведения многократной электрической дефибрилляции (до 10 разрядов) с последующей электрокардиостимуляцией. Основные параметры гемодинамики представлены в табл. 1.

Насосную функцию сердца оценивали исходно и в течение часа после окончания реперфузии и пов- торной гемодинамической изоляции СЛК. Основ- ные параметры ультразвукового исследования сердца приведены в табл. 2.

Оценку диастолической функции проводили в трех точках: 1) исходно, 2) сразу после реперфузии и восстановления аутоперфузии, 3) через час после отлучения от искусственного кровообращения. При

Таблица 1

Основные параметры гемодинамики
Basic hemodynamic parameters

Параметр	Группа	Контрольная (n = 5)		Экспериментальная (n = 5)	
		До консервации	После консервации	До консервации	После консервации
ЧСС, уд/мин		91,2 ± 14,8	100 (ЭКС)	93,3 ± 11,7	100 (ЭКС)
иДПП _(ср) , мм рт. ст.		4,0 ± 1,4	11,4 ± 1,9*	7,4 ± 1,5	7,0 ± 2,3 [#]
иДЛП _(ср) , мм рт. ст.		4,0 ± 1,9	10,3 ± 1,6*	3,4 ± 1,8	9,4 ± 1,6*
иАДАо _(ср) , мм рт. ст.		70,6 ± 12,5	63,0 ± 15,8	67,2 ± 9,7	63,0 ± 7,5
иАДЛа _(ср) , мм рт. ст.		15,5 ± 3,2	16,4 ± 3,7	15,3 ± 4,2	13,3 ± 3,3
СVR, мм рт. ст. × мин/мл/100 г		8,03 ± 1,5	13,9 ± 4,3*	7,1 ± 1,3	8,8 ± 1,1* [#]

Примечание. Данные представлены как M ± SD; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; [#] – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; ЧСС – частота сердечных сокращений; иДПП_(ср) – среднее инвазивное давление в правом предсердии; иДЛП_(ср) – среднее инвазивное давление в левом предсердии; иАДАо_(ср) – среднее инвазивное давление в аорте; иАДЛа_(ср) – среднее инвазивное давление в легочной артерии; CVR – коронарное сосудистое сопротивление; ЭКС – электрокардиостимулятор.

Note. Data are presented as M ± SD; * – $p < 0.05$ compared with baseline values; [#] – $p < 0.05$ compared with control group; ЧСС – heart rate; иДПП_(ср) – mean invasive right atrial pressure; иДЛП_(ср) – mean invasive left atrial pressure; иАДАо_(ср) – mean invasive aortic pressure; иАДЛа_(ср) – mean invasive pulmonary artery pressure; CVR – coronary vascular resistance; ЭКС – pacemaker.

Таблица 2

Основные параметры сократительной функции миокарда
Basic parameters of myocardial contractile function

Параметр	Группа	Контрольная (n = 5)		Экспериментальная (n = 5)	
		До консервации	После консервации	До консервации	После консервации
СО, л/мин		0,83 [0,74; 1,86]	0,37* [0,23; 0,37]	0,84 [0,78; 0,94]	0,63 [#] [0,37; 0,8]
SWLV, мл		26,09 [5,25; 48,25]	12,67* [1,9; 27,4]	33,89 [21,4; 47,9]	21,06 [#] [15,28; 27,25]
PRSW, мл		0,63 [0,06; 1,2]	0,25* [0,03; 0,57]	0,65 [0,42; 0,88]	0,57 [#] [0,34; 0,76]

Примечание. Данные представлены как Me [Q1; Q3]. * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; [#] – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Note. Data are presented as Me [Q1; Q3]. * – $p < 0.05$ compared with baseline values; [#] – $p < 0.05$ compared with control group.

оценке скорости изменения давления в ЛЖ во время изоволюмического расслабления ($-dP/dt$) в контрольной группе наблюдали значительное снижение $-dP/dt$, что говорит об ухудшении диастолической функции сердца, в то время как в экспериментальной группе данный показатель изменялся незначительно (рис. 1).

При гистологическом исследовании в образцах миокарда, взятых после реперфузии в контрольной группе, в кардиомиоцитах наблюдались явления карioreкиса и исчезновения ядер. Несмотря на наличие свободного просвета кровеносных сосудов, вокруг них наблюдался умеренный периваскуляр-

ный отек, распространяющийся на интерстиций, в котором встречались единичные лейкоциты (рис. 2).

В экспериментальной группе в отличие от контрольной степень выраженности внутриклеточного и межклеточного отека была значительно меньше, а явления лейкодиapedеза в интерстиции – более выраженными. Отмечалась сохранность поперечной исчерченности кардиомиоцитов с зонами усиления анизотропии и субсегментарных контрактур (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нормотермическая перфузия *ex vivo* является перспективным методом кондиционирования донорского сердца, позволяющим существенно сократить период холодовой ишемии трансплантата, а также выполнять широкий скрининг метаболических и функциональных параметров [9, 18, 19]. Более того, применение методик аппаратной перфузии сердца *ex situ* доказанно позволяет восстановить функцию органа пограничного статуса и тем самым увеличить количество и качество трансплантатов, доступных для пересадки [20]. Однако несмотря на ряд проведенных исследований, выбор оптимального режима, а также чувствительность диагностических маркеров в прогнозировании функционального исхода трансплантации по-прежнему является предметом дискуссии.

Ауторегуляция коронарного кровотока – одно из важнейших свойств, сохранение которого во многом обуславливает компенсаторную пластичность трансплантата в разрешении ишемического реперфузионного повреждения. В свою очередь, сохранение данного свойства коронарного русла во многом

Таблица 3
Потребление миокардом кислорода
(мл-О₂/мин/100 г)
Myocardial oxygen consumption
(mL-O₂/min/100 g)

Группа	До консервации	После консервации
Контрольная (n = 5)	12,44 [7,9; 18,5]	8,52 [4,25; 12,65]
Экспериментальная (n = 5)	15,44 [8,7; 22,4]	117*# [106,5; 131]

Примечание. Данные представлены как Me [Q1; Q3]; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; # – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Note. Data are presented as Me [Q1; Q3]; * – $p < 0.05$ compared to baseline values; # – $p < 0.05$ compared to control group.

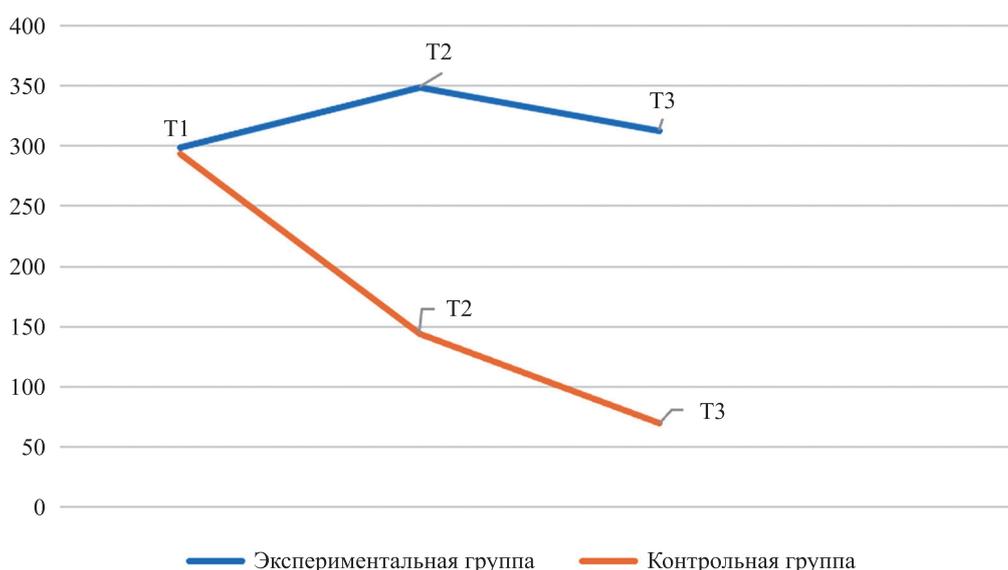


Рис. 1. Динамика изменения $-dP/dt$ в течение эксперимента. T1 – исходно; T2 – сразу после реперфузии и восстановления аутоперфузии; T3 – через час после отлучения от искусственного кровообращения

Fig. 1. Dynamics of $-dP/dt$ changes during the experiment. T1 – baseline; T2 – immediately after reperfusion and restoration of autoperfusion; T3 – one hour after weaning from cardiopulmonary bypass

определяется характеристиками коронарного потока. Успешно используемая сегодня система TransMedics Organ Care System (OCS) обеспечивает коронарный поток в диапазоне от 650 до 900 мл/мин, с перфузионным давлением от 60 до 80 мм рт. ст. [21, 22]. Однако S. Natami et al. в своих исследованиях пришли к выводу, что запасы энергии в миокарде могут быть сохранены при аортальном перфузионном давлении до 40 мм рт. ст. [23]. По данным S. Repse et al., вазомоторная регуляция коронарного русла существенно изменяется с увеличением продолжительности аппаратной нормотермической перфузии, что приводит к избыточности коронарного кровотока с течением времени [24]. Контролируемая коронар-

ная перфузия в условиях низкого перфузионного давления потенциально может ограничить травму миокарда и эндотелия [25]. В этой связи технология нормотермической аутоперфузии трансплантата как метод пролонгированного кондиционирования представляет большой интерес, так как в данном случае гемодинамические параметры функционирования комплекса определяются собственно насосной функцией трансплантата с учетом собственных метаболических потребностей.

Результаты проведенного исследования доказывают возможность эффективного обеспечения коронарного кровотока в аутоперфузируемом сердечно-легочном комплексе. Так, ранее установленная

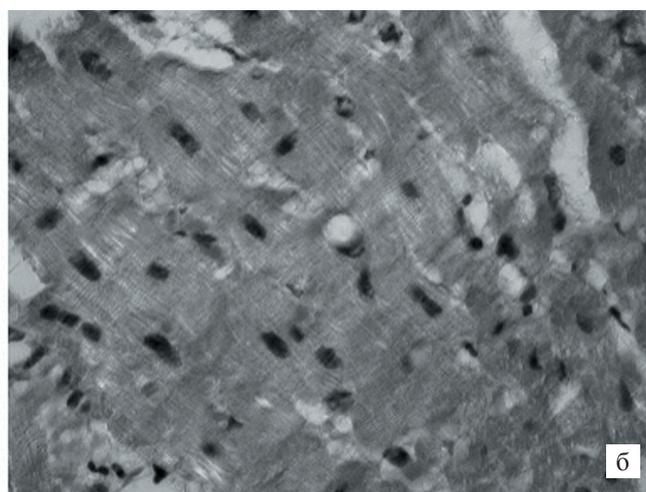
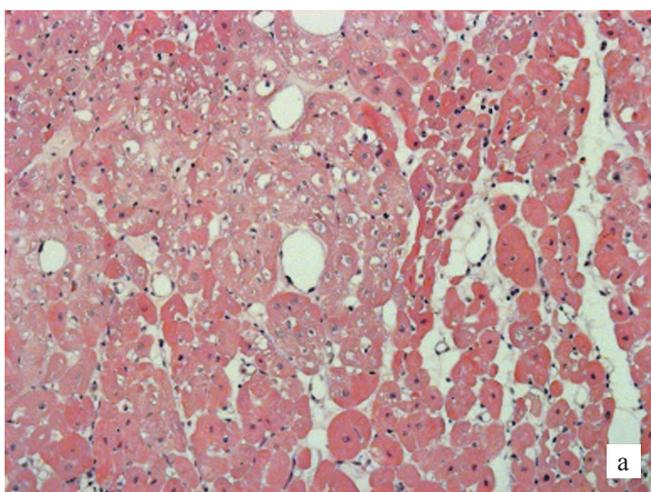


Рис. 2. Миокард левого желудочка сердца после реперфузии, контрольная группа: а – окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$; б – поляризационная микроскопия, $\times 630$

Fig. 2. Left ventricular myocardium after reperfusion, control group: а – H&E stain, $\times 400$; б – polarized light microscopy, $\times 630$

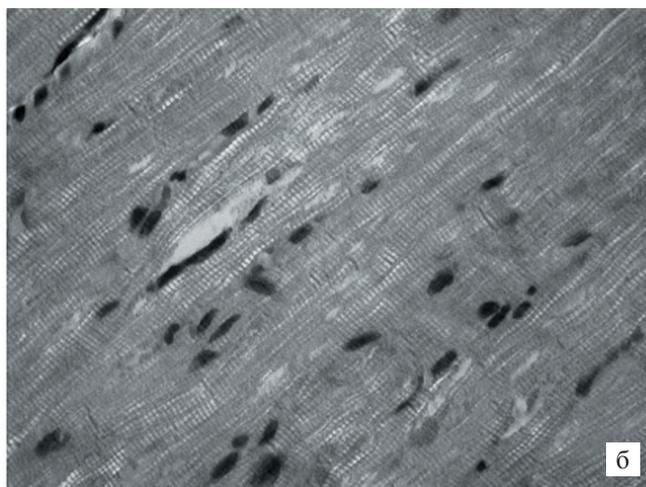
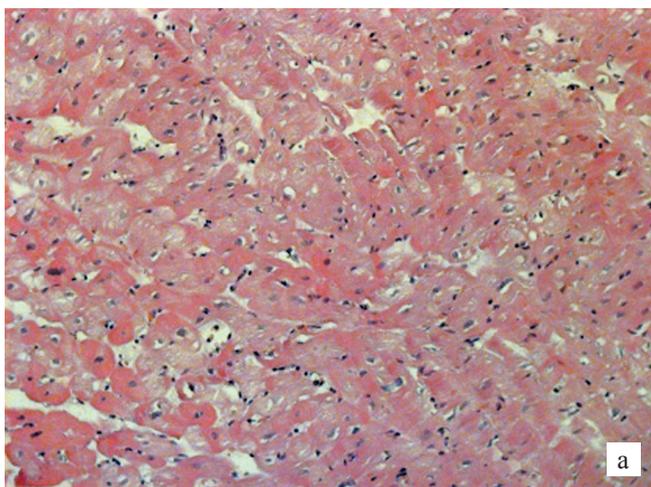


Рис. 3. Миокард левого желудочка сердца после реперфузии, экспериментальная группа: а – окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$; б – поляризационная микроскопия, $\times 630$

Fig. 3. Left ventricular myocardium after reperfusion, experimental group: а – H&E stain, $\times 400$; б – polarized light microscopy, $\times 630$

способность коронарных артерий к вазодилатации в ответ на увеличение потребления миокардом кислорода была подтверждена в проведенной серии экспериментов [26]. По данным D.J. Duncker et al., сопротивление коронарного русла в контрольной группе после реперфузии было статистически значимо выше, чем в группе аутоперфузии. Данный факт свидетельствует о сохранении регионарной вазомоторной ауторегуляции с целью поддержания адекватной, но не чрезмерной поставки кислорода миокарду.

Примененная схема полной анатомической изоляции аутоперфузируемого сердечно-легочного комплекса позволила создать необходимые условия для эффективного функционирования трансплантата *ex situ*, а также оценки функции и метаболизма. Однако наряду с очевидными преимуществами технологии аутоперфузии перед статичной холодовой консервацией вопрос сохранения структуры и газообменной функции аутологичных легких остается открытым. Наблюдаемая в ходе аутоперфузии секвестрация лейкоцитов была описана и в более ранних работах [27, 28]. При этом данное явление наблюдалось даже в случае использования лейкоцитарно обедненного перфузата. Учитывая тот факт, что степень и скорость секвестрации лейкоцитов в легких обратно пропорциональна скорости легочного кровотока, полноценное моделирование исходного сердечного выброса является главным условием успешного и длительного функционирования аутологичных легких. Сохранение исходных параметров гемодинамики также важно для прогнозирования функционального исхода трансплантации и оценки трансплантата с позиций возможности эффективно обеспечивать минутный объем кровообращения в теле реципиента.

Несмотря на ряд успешных апробаций OCS, достоверность использования профилей лактата в качестве оценочных маркеров была поставлена под сомнение множеством групп исследователей [29–31]. Также было высказано предположение, что параметры сократимости левого желудочка способны более точно предсказать поведение трансплантата после пересадки в отличие от метаболических маркеров, включая тренд лактата [32, 33].

По данным В. Gellner et al., рабочий режим перфузии с пассивной постнагрузкой позволяет более детально прогнозировать посттрансплантационную функцию сердца [34]. С.W. White et al. и L. Xin et al. в своих работах пытались нагружать левое и правое предсердия, облегчая выброс желудочков во время активной перфузии корня аорты. В серии экспериментов авторы использовали нагнетание перфузата как антеградно в левое предсердие, так и ретроградно в аорту [32, 35]. При этом в систолу левый желудочек преодолевал противодействие аорты, выбрасывая перфузат в резервуар, соединенный с брахицефальными артериями, а в диастолу противодействие в

аорте облегчало коронарную перфузию. Также в качестве альтернативы был предложен режим перфузии с пассивной постнагрузкой [28]. Вместо использования ретроградного потока для поддержания коронарной перфузии во время диастолы использовали модуль постнагрузки, основанный на принципе Windkessel [36]. Однако единственная на сегодняшний день доступная для клинического применения перфузионная платформа предполагает «холостую» работу левого желудочка.

По нашему мнению, использование в качестве ресивера Windkessel сохраненного фрагмента грудной аорты является крайне недостаточным и в случае объемной перегрузки СЛК угрожает серьезным эндотелиальным повреждением. Собственные эластические свойства стенки аорты не позволяют эффективно демпфировать сердечный выброс, превышающий 1000–1500 мл/мин, предотвращая коронарную гиперперфузию с обеспечением физиологического профиля артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были показаны значительные преимущества нормотермической аутоперфузии СЛК перед статичной фармакохолодовой консервацией сердца. Однако патоморфологические изменения, вызванные редукцией кровотока в малом круге кровообращения и полостях сердца, приводящие к лейкоцитарной секвестрации и отеку легких, требуют модификации контура циркуляции с включением эффективного ресивера сердечного выброса и пути возврата крови к правым отделам сердца.

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. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother.* 2011; 38 (2): 125–142. doi: 10.1159/000327033. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21566713; PMCID: PMC3088735.
2. Van Raemdonck D, Rega F, Rex S, Neyrinck A. Machine perfusion of thoracic organs. *J Thorac Dis.* 2018 Apr; 10 (Suppl 8): S910–S923. doi: 10.21037/jtd.2018.02.85.
3. Verhoven BM, Karim AS, Bath NM, Sarabia Fahl CJ, Wilson NA, Redfield RR 3rd et al. Significant Improvement in Rat Kidney Cold Storage Using UW Organ Preservation Solution Supplemented With the Imme-

- diate-Acting PrC-210 Free Radical Scavenger. *Transplant Direct*. 2020 Jul 15; 6 (8): e578. doi: 10.1097/TXD.0000000000001032. PMID: 33134502; PMCID: PMC7581037.
4. Natalini JG, Diamond JM. Primary Graft Dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021 Jun; 42 (3): 368–379. doi: 10.1055/s-0041-1728794. Epub 2021 May 24. PMID: 34030200.
 5. Dhital KK, Chew HC, Macdonald PS. Donation after circulatory death heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Jun; 22 (3): 189–197. doi: 10.1097/MOT.0000000000000419. PMID: 28379853.
 6. Dani A, Vu Q, Thangappan K, Huang B, Wittekind S, Lorts A et al. Effect of ischemic time on pediatric heart transplantation outcomes: is it the same for all allografts? *Pediatr Transplant*. 2022 Jun; 26 (4): e14259. doi: 10.1111/petr.14259. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258159; PMCID: PMC9159355.
 7. Skrzypiec-Spring M, Grotthus B, Szelag A, Schulz R. Isolated heart perfusion according to Langendorff – still viable in the new millennium. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2007 Mar-Apr; 55 (2): 113–126. doi: 10.1016/j.vascn.2006.05.006. Epub 2006 May 26. PMID: 16844390.
 8. Schechter MA, Southerland KW, Feger BJ, Linder D Jr, Ali AA, Njoroge L et al. An isolated working heart system for large animal models. *J Vis Exp*. 2014 Jun 11; (88): 51671. doi: 10.3791/51671. PMID: 24962492; PMCID: PMC4189428.
 9. White CW, Ali A, Hasanally D, Xiang B, Li Y, Mundt P et al. A cardioprotective preservation strategy employing ex vivo heart perfusion facilitates successful transplant of donor hearts after cardiocirculatory death. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Jul; 32 (7): 734–743. doi: 10.1016/j.healun.2013.04.016. PMID: 23796155.
 10. Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol*. 1927 Jan 12; 62 (3): 243–261. doi: 10.1113/jphysiol.1927.sp002355. PMID: 16993846; PMCID: PMC1514842.
 11. Huisman PH, Schipperheyn JJ. The isolated heart-lung preparation. The Hague: Martinus Nijhoff Medical Division, 1978: 36–36.
 12. Жульков МО, Зыков ИС, Макаев АГ, Протопопов АВ, Муртазалиев МН, Косимов ФЮ и др. Хирургическая техника эксплантации работающего сердечно-легочного комплекса в эксперименте. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 122–128. Zhulkov MO, Zykov IS, Makaev AG, Protopopov AV, Murtazaliev MN, Kosimov FYu et al. Surgical technique for explantation of a functioning cardiopulmonary complex in an experiment. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 122–128. [In Russ.]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-122-128>.
 13. Жульков МО, Фомичев АВ, Альсов СА, Кливер ЕН, Чернявский АМ. Современное состояние проблемы и результаты ex vivo перфузии донорских сердец. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 143–146. Zhulkov MO, Fomichev AV, Alsov SA, Cleaver EN, Chernyavsky AM. Current state of the problem and results of ex vivo perfusion of donor hearts. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 143–146. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-143-146>.
 14. Koerner MM, Ghodsizad A, Schulz U, El Banayosy A, Koerfer R, Tenderich G. Normothermic ex vivo allograft blood perfusion in clinical heart transplantation. *Heart Surg Forum*. 2014 Jun; 17 (3): E141–E145. doi: 10.1532/HSF98.2014332. PMID: 25002389.
 15. Ruggeri GM, Qua Hiansen J, Pivetta E, Mashari A, Ballocca F, Pinto Ribeiro RV et al. Description of a Novel Set-up for Functional Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Performance During Ex Vivo Heart Perfusion. *Anesth Analg*. 2018 Sep; 127 (3): e36–e39. doi: 10.1213/ANE.0000000000002866. PMID: 29505446.
 16. Жульков МО, Зыков ИС, Сирота ДА, Агаева ХА, Сабетов АК, Повещенко ОВ и др. Способ длительного кондиционирования донорского сердца методом аутоперфузии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022; 15 (3): 214–220. 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 [In Russ.].
 17. Parekh R, Kolia TJ. A novel noninvasive method to assess left ventricular –dp/dt using diastolic blood pressure and isovolumic relaxation time. *Echocardiography*. 2013 Mar; 30 (3): 267–270. doi: 10.1111/echo.12042. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23134266.
 18. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltesz E, Hsieh E, Naka Y et al. PROCEED II trial investigators. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multi-centre, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jun 27; 385 (9987): 2577–2584. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60261-6. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25888086.
 19. Жульков МО, Зайнобудинов ШШ, Сирота ДА, Протопопов АВ, Зыков ИС, Макаев АГ и др. Оценка коронарного статуса аутоперфузируемого донорского сердца в эксперименте. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2023; 11 (3): 00–00. Zhulkov MO, Zaynobudinov ShSh, Sirota DA, Protopopov AV, Zykov IS, Makaev AG et al. Evaluation of the coronary status of an autoperfused donor heart in the experiment. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (3): 00–00. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-00-00>. [In Russ.].
 20. Alomari M, Garg P, Yazji JH, Wadiwala IJ, Alamouti-Fard E, Hussain MWA et al. Is the Organ Care System (OCS) Still the First Choice With Emerging New Strategies for Donation After Circulatory Death (DCD) in Heart Transplant? *Cureus*. 2022 Jun 24; 14 (6): e26281. doi: 10.7759/cureus.26281. PMID: 35754437; PMCID: PMC9229932.
 21. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet*. 2015

- Jun 27; 385 (9987): 2585–2591. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60038-1. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25888085.
22. Macdonald PS, Chew HC, Connellan M, Dhital K. Extracorporeal heart perfusion before heart transplantation: the heart in a box. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Jun; 21 (3): 336–342. doi: 10.1097/MOT.0000000000000309. PMID: 26967996.
 23. Hatami S, White CW, Shan S, Haromy A, Qi X, Ondrus M et al. Myocardial Functional Decline During Prolonged Ex Situ Heart Perfusion. *Ann Thorac Surg*. 2019 Aug; 108 (2): 499–507. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.076. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30872100.
 24. Repse S, Pepe S, Anderson J, McLean C, Rosenfeldt FL. Cardiac reanimation for donor heart transplantation after cardiocirculatory death. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Jul; 29 (7): 747–755. doi: 10.1016/j.healun.2010.02.009. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20417128.
 25. Qi X, Hatami S, Bozso S, Buchko M, Forgie KA, Olafson C et al. The evaluation of constant coronary artery flow versus constant coronary perfusion pressure during normothermic ex situ heart perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Dec; 41 (12): 1738–1750. doi: 10.1016/j.healun.2022.08.009. Epub 2022 Aug 20. PMID: 36137869.
 26. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*. 2008 Jul; 88 (3): 1009–1086. doi: 10.1152/physrev.00045.2006. PMID: 18626066.
 27. Genco CM, Bernstein EA, Connolly RJ, Peterson MB, Zhang X, Somerville K et al. Leukocyte redistribution and eicosanoid changes during the autoperfused working heart-lung preparation. *J Invest Surg*. 1991; 4 (4): 477–485. doi: 10.3109/08941939109141178. PMID: 1777442.
 28. Martin BA, Wright JL, Thommasen H, Hogg JC. Effect of pulmonary blood flow on the exchange between the circulating and marginating pool of polymorphonuclear leukocytes in dog lungs. *J Clin Invest*. 1982 Jun; 69 (6): 1277–1285. doi: 10.1172/jci110567. PMID: 7085874; PMCID: PMC370200.
 29. Freed DH, White CW. Donor heart preservation: straight up, or on the rocks? *Lancet*. 2015 Jun 27; 385 (9987): 2552–2554. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60614-6. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25888084.
 30. Hatami S, White CW, Ondrus M, Qi X, Buchko M, Himmat S et al. Normothermic Ex Situ Heart Perfusion in Working Mode: Assessment of Cardiac Function and Metabolism. *J Vis Exp*. 2019 Jan 12; (143). doi: 10.3791/58430. PMID: 30688296.
 31. Page A, Messer S, Axell R, Naruka V, Colah S, Fakelman S et al. Does the assessment of DCD donor hearts on the organ care system using lactate need redefining? *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 36 (4): S16–S17.
 32. White CW, Ambrose E, Müller A, Li Y, Le H, Hiebert B et al. Assessment of donor heart viability during ex vivo heart perfusion. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 Oct; 93 (10): 893–901. doi: 10.1139/cjpp-2014-0474. Epub 2015 May 7. PMID: 26317524.
 33. Ribeiro R, Alvarez J, Xin L, Gellner B, Paradiso E, Yu F et al. Contractility versus metabolic cardiac assessment during ex situ heart perfusion: a pre-clinical transplant study. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019; 35 (10): S171.
 34. Gellner B, Xin L, Pinto Ribeiro RV, Bissoondath V, Adamson MB, Yu F et al. The implementation of physiological afterload during ex situ heart perfusion augments prediction of posttransplant function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Jan 1; 318 (1): H25–H33. doi: 10.1152/ajpheart.00427.2019. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31774696.
 35. Xin L, Gellner B, Ribeiro RVP, Ruggeri GM, Banner D, Meineri M et al. A New Multi-Mode Perfusion System for Ex Vivo Heart Perfusion Study. *J Med Syst*. 2017 Dec 23; 42 (2): 25. doi: 10.1007/s10916-017-0882-5. PMID: 29273867.
 36. Kung EO, Taylor CA. Development of A Physical Windkessel Module to Re-Creat In-Vivo Vascular Flow Impedance for In-Vitro Experiments. *Cardiovasc Eng Technol*. 2011 Mar; 2 (1): 2–14. doi: 10.1007/s13239-010-0030-6. PMID: 26316899; PMCID: PMC4548962.

Статья поступила в редакцию 30.09.2023 г.
The article was submitted to the journal on 30.09.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-160-173

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРА ДЛЯ ВЫКРАИВАНИЯ ЛИМБАЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ РОГОВИЦЫ

О.Н. Нефедова¹, Б.Э. Малюгин^{1, 2}, С.А. Борзенко^{1, 2}, М.Ю. Герасимов¹,
Д.С. Островский¹, А.В. Шацких¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: в эксперименте *in vitro* изучить выживаемость и сохранность пролиферативной активности лимбальных стволовых клеток (ЛСК) в фрагментах ткани лимба, выкраенных фемтосекундным лазером (ФСЛ). **Материалы и методы.** Из донорских кадаверных глаз ($n = 8$) в верхней и нижней частях лимба, содержащих наибольшее количество лимбальных стволовых клеток, фемтосекундным лазером модели Z8 (Ziemer, Швейцария) формировали лимбальные фрагменты, которые фрагментировали на 4 мини-трансплантата с применением разных уровней энергии (100, 110, 120%). Контролем служили мини-трансплантаты из симметричных участков кадаверных глаз, которые выделяли вручную при помощи микрохирургического лезвия. Культивирование мини-трансплантатов проводили на протяжении двух недель в культуральных средах, предназначенных для лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК) (EpiLife (0,06 мМ Ca^{++})) и для мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) (DMEM/F12) с добавлением специфических факторов роста с целью избирательного стимулирования ЛЭСК или ММСК соответственно. Фенотип полученных культивированных клеток в группах «лазер» и «нож» определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора маркеров к мембранным белкам ЛЭСК и ММСК: CD166, CD105, CD90, CD29, CD34. Способность культивированных клеток к адгезии и пролиферации в группах «лазер» и «нож» определяли путем посева третьего пассажа полученных культур на Боуменову мембрану бесклеточных роговиц. **Результаты.** Первичную культуру клеток получили из мини-трансплантатов всех доноров в обеих группах. Морфология клеток соответствовала фенотипу эпителиальных клеток роговицы (паттерн по типу «булыжной мостовой»). При культивировании в среде EpiLife (0,06 мМ Ca^{++}) определили наличие пролиферации ЛСК из 38,6% мини-трансплантатов, в среде DMEM/F12 (1 : 1) – из 31,8%. Через две недели выход клеток из мини-трансплантатов в группах «лазер» и «нож» составил 77,2 и 63,6% соответственно. Рост клеток к концу второй недели культивирования мини-трансплантатов, полученных ФСЛ на энергиях 120, 110 и 100%, составил соответственно 87,5; 71,4 и 71,4%. Было установлено, что полученные культуры клеток в группах «лазер» и «нож» и подгруппах «120%», «110%» и «100%» фенотипически не отличались. Анализ методом цитофлуориметрии показал, что культуры клеток в группах имели смешанный паттерн экспрессии маркеров как ЛЭСК (CD29+), так и ММСК (CD90+, CD105+). Посев третьего пассажа культуры клеток в исследуемых группах во всех случаях продемонстрировал адгезию и формирование на Боуеновой мембране модельных роговиц монослоя клеток. **Заключение.** Применение ФСЛ для выкраивания лимбальных трансплантатов представляется нам эффективным и безопасным по сравнению с традиционной механической (ножевой) методикой. Культуры клеток, полученные из мини-трансплантатов, выкраенных ФСЛ, были способны к росту и миграции на протяжении как минимум 21 суток.

Ключевые слова: лимбальные стволовые клетки, бесклеевая простая лимбальная эпителиальная трансплантация, синдром лимбальной недостаточности, фемтосекундный лазер.

Для корреспонденции: Нефедова Ольга Николаевна. Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. Тел. (915) 489-59-15. E-mail: dr.olganefedova@gmail.com

Corresponding author: Olga Nefedova. Address: 59a, Beskudnikovskiy Bul'var, Moscow, 127486, Russian Federation. Phone: (915) 489-59-15. E-mail: dr.olganefedova@gmail.com

SAFETY ASSESSMENT OF THE FEMTOSECOND LASER IN CORNEAL LIMBAL GRAFT EXCISION

O.N. Nefedova¹, B.E. Malyugin^{1, 2}, S.A. Borzenok^{1, 2}, M.Yu. Gerasimov¹, D.S. Ostrovsky¹, A.V. Shatskikh¹

¹ Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

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

Objective: to study *in vitro* survival and preservation of the proliferative activity of limbal stem cells (LSCs) in femtosecond laser-cut limbal tissue fragments. **Materials and methods.** Limbal fragments were formed from donor cadaver eyes (n = 8) in the upper and lower limbus containing the highest number of limbal stem cells, using a Z8 femtosecond laser (FSL) (Ziemer, Switzerland). The limbal fragments were fragmented into 4 mini-grafts using different energy levels (100, 110, 120%). Mini-grafts from symmetrical sections of the cadaver eyes, which were manually isolated using a microsurgical blade, served as controls. The mini-grafts were cultured for two weeks in culture media intended for limbal epithelial stem cells (LESCs) (EpiLife (0.06 mM Ca⁺⁺)) and for multipotent mesenchymal stem cells (MMSCs) (DMEM/F12), with the addition of specific growth factors to selectively stimulate LESCs or MMSCs, respectively. The phenotype of the obtained cultured cells in the «laser» and «knife» groups was determined by flow cytometry using a set of markers (CD166, CD105, CD90, CD29, CD34) for the membrane proteins of LESCs and MMSCs. The ability of cultured cells to adhesion and proliferation in the «laser» and «knife» groups was determined by seeding the third passage of the resulting cultures on Bowman's membrane of acellular corneas. **Results.** Primary cell culture was obtained from mini-grafts of all donors in both groups. Cell morphology was consistent with the phenotype of corneal epithelial cells (cobblestone pattern). When cultured in the EpiLife medium (0.06 mM Ca⁺⁺), we determined the presence of LSCs proliferation from 38.6% of mini-grafts; in the DMEM/F12 medium (1 : 1) the presence was determined from 31.8%. Two weeks later, cell yield from mini-grafts in the «laser» and «knife» groups was 77.2% and 63.6%, respectively. Cell growth by the end of week 2 of culturing of mini-grafts obtained by FSL at 120, 110 and 100% energies was 87.5, 71.4 and 71.4%, respectively. It was found that the resulting cell cultures in the «laser» and «knife» groups and in the «120%», «110%» and «100%» subgroups were not different phenotypically. Cytofluorimetric analysis showed that cell cultures in the groups had a mixed pattern of marker expression of both LESCs (CD29+) and MMSCs (CD90+, CD105+). Seeding of the third passage of cell culture in the test groups in all cases demonstrated adhesion and formation of a cell monolayer on the Bowman's membrane of model corneas. **Conclusion.** The use of FSL for cutting out limbal grafts seems to be effective and safe in comparison with the traditional mechanical (knife) technique. Cell cultures obtained from FSL-cut mini-grafts were able to grow and migrate for at least 21 days.

Keywords: limbal stem cells, glueless simple limbal epithelial transplantation, limbal stem cell deficiency, femtosecond laser.

ВВЕДЕНИЕ

Прозрачность роговицы обеспечивается рядом факторов, среди которых одним из важнейших является эпителиальный слой, играющий роль барьера, отграничивающего роговицу как от внешней среды, так и от распространения на нее конъюнктивального эпителия. Эпителий роговицы постоянно обновляется за счет непрерывного функционирования лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК). Вектор движения клеток направлен от Боуменовой мембраны к поверхности роговицы и от ее периферии к центру [1]. ЛЭСК расположены в лимбе, представляющем собой сложную микро-анатомическую структуру [2]. Пролиферация, миграция и дифференцировка ЛЭСК зависят от их особого микроокружения, называемого лимбальной нишей. Помимо клеток-предшественников лимбального эпителия в лимбальной нише располагаются мезенхимальные мультипотентные стволовые клетки (ММСК), ме-

ланоциты, иммунные клетки, сосудистые и нервные клетки, внеклеточный матрикс и сигнальные молекулы (факторы роста и цитокины) [3–8].

Различная патология, затрагивающая какой-либо компонент лимбальной ниши, может привести к дисфункции лимбальных стволовых клеток (ЛСК), и соответственно, к развитию синдрома лимбальной недостаточности (СЛН) [7,9,10]. Причины развития данного состояния могут быть первичными, вызванными генетическими дефектами (врожденная аниридия, аномалия Петерса), системными иммуноопосредованными заболеваниями (синдром Стивенса–Джонсона, глазной рубцовый пемфигоид) и приобретенными – вследствие травм или хронических воспалительных процессов (химические и термические ожоги, хронические длительные кератиты и кератоконъюнктивиты, нейротрофические и буллезные кератопатии, токсико-аллергические реакции, опухоли глазной поверхности и др.) [11].

В зависимости от объема повреждения лимбальной зоны выделяют полный и неполный СЛН. В зависимости от вовлеченности каждого глаза в данный патологический процесс выделяют двусторонний или односторонний СЛН [12].

Наиболее перспективным и безопасным вариантом лечения одностороннего СЛН (полного и неполного), получившим наиболее широкое распространение в мире, является «простая трансплантация лимбального эпителия», или SLET (simple limbal epithelial transplantation, англ.), описанная в 2012 году V. Sangwan et al. [12, 13]. Для этой технологии необходимо выделить участок верхнего лимба роговицы размерами 2×2 мм из здорового глаза и, разделив его при помощи микрохирургического лезвия на несколько (8–12) фрагментов, приклеить их фибриновым клеем к амниотической мембране, наложенной поверх заранее подготовленной стромы роговицы поврежденного глаза [13]. Поскольку берется относительно малый объем лимбальной ткани глаза-донора, риск развития ятрогенного СЛН здорового глаза сведен к минимуму. Эффективность данной операции составляет 80% и более у взрослых пациентов и 71,2% у детей [14].

Методика «бесклеевой простой лимбальной эпителиальной трансплантации», или G-SLET (glueless simple limbal epithelial transplantation, англ.), была предложена в качестве альтернативы технологии SLET и не предусматривает применения фибринового клея [15]. После удаления фиброваскулярного паннуса с поверхности поврежденного глаза фиксация полученных лимбальных лоскутов происходит за счет размещения их в туннелях, сформированных на периферии стромы роговицы. Таким образом, формируется своеобразное «депо» лимбальных стволовых клеток, расположенное в периферической части роговицы [15].

Следует отметить, что как в технологии SLET, так и G-SLET, все манипуляции по выкраиванию и фрагментации лимбального трансплантата проводятся вручную, механически, с использованием микрохирургических инструментов (расслаиватель, одноразовое недозированное металлическое лезвие или дозированный алмазный нож, микропинцет) [12, 13]. При этом сложно добиться равномерности лимбального лоскута на всем его протяжении, а качество полученных трансплантатов зависит от опыта хирурга и сложно стандартизируемо. При отсутствии методов контроля глубины выполняемого реза слишком поверхностное или неравномерное расслаивание может существенно ограничить получение достаточного объема ЛСК для успешной реконструкции эпителия роговицы. Этап фрагментации лимбального трансплантата и последующие манипуляции с ним, в частности компрессия пинцетом, могут привести к повреждению и даже гибели части ЛСК. Перенос

недостаточного количества ЛСК может существенно снизить эффективность операции.

Внедрение в практику фемтосекундных лазерных технологий рассеечения тканей, обеспечивающих формирование равномерных и дозированных резов, а также установок, имеющих в своем интерфейсе высокоточные системы визуализации на основе оптической когерентной томографии (ОКТ), представляет собой крайне актуальное и перспективное направление в офтальмохирургии. С нашей точки зрения, применение ФСЛ имеет реальный потенциал получения полноценного лимбального трансплантата с обеспечением полного захвата ниши ЛСК с ее микроокружением и минимальным повреждением в сравнении с механическим способом. В доступной литературе нами не было найдено информации о применении ФСЛ для технологии SLET, а также статей, изучающих влияние лазерной энергии на выживаемость ЛСК после выделения лимба роговицы лазером, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Целью исследования стало изучение в эксперименте *in vitro* выживаемости и сохранения пролиферативной активности лимбальных стволовых клеток в фрагментах ткани лимба, выкроенных фемтосекундным лазером.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Получение лимбальных трансплантатов, содержащих ЛСК

Экспериментальные исследования на тканях, выделенных из кадаверных донорских глаз человека, проводили в соответствии с законодательными и нормативно-правовыми документами РФ. В качестве источника ЛСК использовали лимбальные трансплантаты глазных яблок ($n = 8$) посмертных доноров мужского пола ($n = 4$) в возрасте 55,3 года (32–71 год), предоставленные Глазным тканевым банком ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, после выполнения инфекционного скрининга и деконтаминации 10% раствором повидон-йода (ЭГИС, Венгрия) согласно Алгоритму подготовки донорского трупного роговичного материала в Глазном тканевом банке (ГТБ) [16]. Очистку от эпителия роговицы и удаление остаточных тканей у лимба не проводили. Для эксперимента использовали донорские роговицы, не пригодные для трансплантации в клинику по причине низкой плотности эндотелия либо дефектов стромы. Время от момента констатации биологической смерти до выделения тканевых фрагментов составило $18,8 \pm 0,5$ часа.

Получение лимбальных трансплантатов производили в условиях операционного блока с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Глазные яблоки

закрепляли в стерильном механическом держателе. Верхний участок лимба роговицы определяли по остаткам верхней прямой мышцы, проводили разметку. Лимбальные лоскуты выкраивали с использованием ФСЛ в меридиане с 12 до 2 и с 4 до 6 часов условного циферблата (опыт) на уровнях энергии, равных 100, 110 и 120% (высоочастотный низкоэнергетический ФСЛ (нДж), глубина горизонтального реза 200 мкм), после чего в меридиане с 10 до 12 и от 6 до 8 часов выкраивание лимбальных лоскутов производили вручную дозированным алмазным ножом и ножом-расслаивателем (контроль) (рис. 1). Между двумя разными по методу получения образцами лимбальных трансплантатов оставляли интактный участок лимба (перемычку) протяженностью 1,0 мм.

Методика формирования лимбальных фрагментов заключалась в следующем: лимбальный трансплантат длиной 2,0 мм, шириной 1,5 мм фрагментировали на 4 равные части (мини-трансплантаты) (рис. 1). В области верхней и нижней части лимба каждого глаза слева выкраивание лимбального трансплантата производили механически с использованием микрохирургических инструментов (контроль). Для этого по разметке в верхнем и нижнем лимбе выполняли резы алмазным ножом на глубину 200 мкм, что, по нашим оценкам, является оптимальным для полноценного захвата лимбальной ниши с ее микроокружением. После формирования контура, используя нож-расслаиватель, лимбальный трансплантат отделяли от подлежащих тканей. Далее его аккуратно переносили на полимерную подложку и разделяли стальным микрохирургическим одноразовым лезвием на 4 равные части (мини-трансплантаты). В правой части лимба (как сверху, так и снизу) формирование лимбального трансплантата и его одномоментное деление на 4 части производили с использованием ФСЛ. Для этого после аппланации рукоятки лазера к кадаверному глазу позиционировали траектории реза, а оценку глубины горизонтального реза контролировали встроенной системой оптической когерентной томографии (ОКТ). Время работы лазера для формирования одного лимбального трансплантата с его фрагментацией составляло 40 секунд. Для оценки влияния на рост ЛСК разной по величине энергии ФСЛ выкраивание лимбальных трансплантатов производили на разных глазах с разными уровнями энергии (100, 110 и 120%). Выбранные уровни были определены, исходя из проведенных нами ранее исследований различных величин энергии на формируемые фрагменты. Всего в ходе эксперимента было получено 128 мини-трансплантатов (рис. 2).

Полученные мини-трансплантаты помещали в заранее подготовленные стерильные микроцентрифужные пробирки с 500 мкл раствора для хранения роговицы (РУ ФСР № 2010106650, ООО «НЭП «Микрохирургия глаза», Россия). Далее маркированные

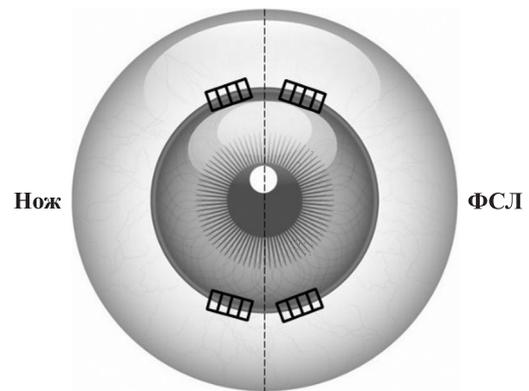


Рис. 1. Схема выкраивания лимбальных мини-трансплантатов из донорской роговицы

Fig. 1. Schematic of limbal mini-graft excision from donor cornea

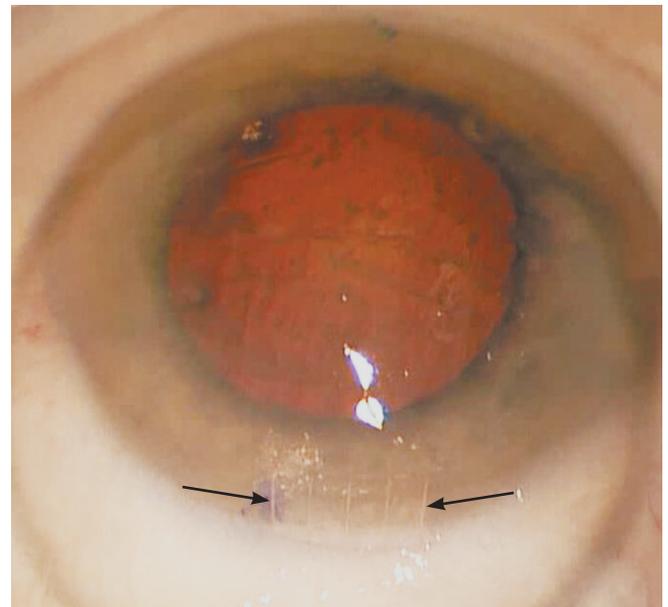


Рис. 2. Фото донорского глаза после выкраивания лимбальных мини-трансплантатов с помощью фемтосекундного лазера. Видны 4 мини-трансплантата, боковые границы разрезов лазера указаны стрелками

Fig. 2. Photo of the donor eye after cutting out limbal mini-grafts with a femtosecond laser. Four mini-grafts are visible, the lateral borders of the laser incisions are indicated by arrows

пробирки помещали в контейнер и транспортировали в лабораторию на базе Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем (ЦМБП) головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Культивирование роговичных лимбальных мини-трансплантатов

Эксперименты по культивированию мини-трансплантатов выполняли в лаборатории ЦМБП в сте-

рильных условиях *in vitro*. Культивирование проводили в стандартных условиях, а именно при +37 °С, 100% влажности и 5% концентрации CO₂ (инкубатор NU-5510 NuAire, США). Для этого каждый полученный мини-трансплантат помещали в отдельную лунку 48-луночного планшета (#30048, SPL Lifesciences, Корея) эпителиальной частью вверх, добавляли по 40 мкл культуральной среды и переносили в CO₂-инкубатор; через 2 часа добавляли еще по 100 мкл среды. Спустя сутки использовали нормативный объем среды (по 500 мкл на лунку). Смену среды проводили каждые 2–3 дня.

Культивирование проводили в двух средах до 3-го пассажа. Для стимулирования роста ЛЭСК использовалась среда EpiLife с 0,06 мМ Ca⁺⁺ (MEPICFPRF500, Gibco, США), с добавлением антибиотика-антимикотика (A5955, Sigma Aldrich, США): 100 U/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 0,25 мкг/мл амфотерицина В, 5% фетальной бычьей сыворотки (SH30109.03, HyClone Laboratories, США), 5 мкг/мл инсулина растворимого человеческого генно-инженерного короткого действия (Хумулин Регуляр, Эли Лилли энд Компани, США), 5 мкг/мл гидрокортизона («Фармак», Украина) и 10 нг/мл человеческого рекомбинантного эпидермального фактора роста (чЭФР) (ФР-08000, «ПанЭко», Россия) [17, 18]. Другую часть образцов культивировали в среде для ММСК лимба на основе DMEM/F12 с 1,05 мМ Ca⁺⁺ (D6421, Sigma Aldrich, США) с добавлением аналогичных компонентов [17, 18].

По достижении клетками 80–90% конfluenceности осуществляли пассирование культуры с использованием фермента аккутазы (StemPro™ Accutase™ Cell Dissociation Reagent, A1110501, Gibco, США). Для этого из каждой лунки удаляли культуральную среду, добавляли и удаляли 300 мкл фермента для очистки от дебриса. Затем повторно добавляли 300 мкл аккутазы и помещали в CO₂-инкубатор при 37 °С на 10 минут. Суспензию клеток собрали в 15 мл центрифужную пробирку, осаждали в течение 5 минут при 200 g при комнатной температуре, и ресуспендировали в 1 мл культуральной среды. 10 мкл суспензии использовали для подсчета концентрации клеток в счетчике LUNA-II™ (Logos Biosystems, Корея).

Ежедневное прижизненное наблюдение за мини-трансплантатами и культурами клеток осуществляли с помощью инвертированного фазово-контрастного микроскопа Olympus IX81 (Olympus, Япония). Подготовку изображений осуществляли во внутренней программной среде микроскопа (CellSence).

Статистический анализ

Для статистического анализа полученных результатов были использованы категориальные данные, в которые были включены три числовых значения (0 –

нет адгезии и роста, 1 – мини-трансплантат фиксирован, 2 – мини-трансплантат фиксирован и есть выход клеток). Статистический анализ включал три теста.

Первый тест – определение влияния используемых сред (DMEM/F12 и EpiLife) на адгезию мини-трансплантата и выход из него клеток методом «таблицы 2×2» с расчетом точного теста Фишера с двусторонней проверкой гипотезы.

Второй тест – определение границ доверительного интервала, который позволяет рассчитать распределение данных признака по выборке и с вероятностью 90% определить истинное значение задаваемых параметров во всей выборке. Для определения границ доверительного интервала был использован модифицированный метод Вальда.

Третий тест – расчет вероятности положительного события (положительным событием мы считаем прикрепление кусочка, а также прикрепление и активный выход клеток из него). Был использован биномиальный тест, а именно тест знаков, который позволяет предположить, что событие и его отсутствие равновероятно имеют вероятность 50%.

Имунофенотипирование культуры клеток из роговичных лимбальных мини-трансплантатов

Для определения иммунофенотипа суспензию культуры третьего пассажа клеток, культивированных на среде DMEM/F12, разделяли по пробиркам на пять равных частей (по 260 тыс. клеток на пробирку) и отмывали от полной культуральной среды в 2 мл буфера (CellWASH, BD, США) дважды по 5 минут. Полученный осадок клеток окрашивали с использованием набора маркеров к мембранным белкам CD105, CD90, CD166, CD29, CD34 (Biolegend, США), конъюгированных с флюорохромами согласно протоколу производителя. Для этого каждую пробирку инкубировали при 25 °С в темноте в течение 15 мин с антителами (из расчета 10 мкл раствора антител на 1 млн клеток). После инкубации осадок ресуспендировали в 1,0 мл буфера и осаждали при 200 g в течение 5 минут. Далее осадок ресуспендировали в 500 мкл буфера и проводили анализ на проточном цитофлуориметре CytoFLEX® (Beckman Coulter, США). Построение кривых иммуноэкспрессии осуществлялось с помощью внутреннего программного обеспечения прибора.

Изучение адаптационных и адгезивных свойств культуры клеток из роговичных лимбальных мини-трансплантатов

Для эксперимента был использован донорский человеческий роговичный материал, не пригодный для трансплантации в виде четырех роговично-склеральных дисков.

Подготовку роговиц (холодовая клеточная элиминация) проводили после выполнения всех этапов алгоритма подготовки донорского трупного роговичного материала по ранее описанной методике [19]. Роговицы подготавливали таким образом, что весь эпителий был полностью удален до Боуеновой мембраны, а лимб защищен от оставшейся конъюнктивальной ткани. Затем полученные роговичные диски по отдельности помещали в новые стерильные прозрачные флаконы с раствором для хранения роговицы (РУ ФСР № 2010106650, ООО «НЭП МГ», РФ) и их оставляли при +4 °С на период 45–62 дня. Состояние роговичных дисков контролировали по цвету раствора (красно-оранжевый и прозрачный, если не контаминирован). Перед посевом клеток роговично-склеральные диски дважды промывали в PBS (англ. phosphate buffered saline – буферный фосфатно-солевой раствор) в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего из каждого образца трепаном диаметром 6,0 мм (Barron, Katena Products, Inc., США) выкраивали центральный участок роговицы и помещали его в лунку 96-луночного планшета (32496, SPL Lifesciences, Южная Корея) Боуеновой мембраной наружу, а Десцеметовой – к поверхности дна лунки.

Для оценки способности культивированных ЛСК к адгезии к Боуеновой мембране донорской роговицы выполняли посеvy ЛСК третьего пассажа на подготовленные роговичные диски, расположенные в лунках планшета. Были использованы суспензии клеток, полученных из мини-трансплантатов, выкращенных механически (контроль), и с использованием ФСЛ (опыт) на разных уровнях энергии. Посев суспензии ЛСК выполняли на переднюю поверхность роговичных дисков из расчета 140 тыс. клеток на диск (1238,49 клетки на 1 мм²). Культивирование проводили в стандартных условиях в течение 14 дней с использованием среды EpiLife (0,06 мМ Са⁺⁺) и добавок для ЛЭСК, как описано выше. Смену культуральной среды проводили каждые 2–3 дня. Прижизненное наблюдение осуществляли с помощью инвертированного фазово-контрастного микроскопа Olympus IX81. Получение изображений осуществлялось во внутренней программной среде микроскопа (CellSence).

Гистологическое исследование роговиц

Спустя 14 дней культивирования роговичные диски подготавливали для последующего гистологического анализа. Их извлекали из лунок и трижды промывали в PBS в течение 10 мин. Затем каждый из них фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (141328, AppliChem, Германия) в течение 24 часов и разрезали пополам для выполнения поперечных срезов. Далее половины роговичных дисков промывали проточной водой и обезвоживали в

спиртах восходящей концентрации. Затем заливали в парафин и выполняли серию гистологических срезов толщиной 10 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике. Препараты изучали и фотографировали с помощью инвертированного фазово-контрастного микроскопа Olympus IX81 в режиме проходящего света при увеличениях ×40, ×100.

Полученные фотографии анализировали в программе Fiji (ImageJ 2.0.0-rc69/1.52) [20] Статистическую обработку выполняли на персональном компьютере с использованием статистических программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получение первичной культуры ЛСК *in vitro*

Спустя 3 дня культивирования отмечали, что первичное прикрепление мини-трансплантатов было достигнуто не во всех лунках. Известно, что для полноценного роста ЛСК необходима плотная адгезия к поверхности культуральной лунки, а отсутствие фиксации мини-трансплантатов приводит к образованию дебриса, отмиранию дифференцированных клеток, а также в ряде случаев к отсутствию образования монослоя первичной культуры клеток. Поэтому с целью предотвращения данного явления однократно использовали когезивный вискоэластик ProVisc (Alcon, США), содержащий в своем составе 1,0% гиалуроната натрия и имеющий нейтральный рН, согласно рекомендациям в ряде ранее опубликованных работ [21, 22]. Для этого из лунки полностью удаляли культуральную среду и наносили 2 капли вискоэластика на мини-трансплантат. Затем по капле добавляли 500 мкл полной культуральной среды и переносили в инкубатор. При первых и последующих осмотрах крайне аккуратно перемещали слайд-планшеты до инкубатора, стараясь придерживать дверь инкубатора при закрытии и открытии для предотвращения сотрясения мини-трансплантатов.

Первый контрольный осмотр после начала культивирования производили на 7-й день, далее контрольные осмотры выполняли каждые 3 дня.

При осмотре на 7-й день культивирования 31,25% мини-трансплантатов (n = 40) из общего числа лунок не были фиксированы к поверхности и свободно плавали в культуральной среде. На момент завершения культивирования на 14-й день роста из нефиксированных мини-трансплантатов не наблюдали, было замечено большое количество дебриса и мертвых недифференцированных клеток, свободно плавающих в культуральной среде.

Первичная культура клеток была получена во всех образцах, адгезированных к культуральной поверхности (68,75% мини-трансплантатов, n = 88). Морфологически клетки первичной культуры соответствовали типичной картине «булыжной мостовой»

во всех лунках в обеих группах. А именно клетки образовывали монослой от мини-трансплантата, имели крупное ядро и плотно прилегали друг к другу. В то же время была отмечена некоторая вариативность в размерах и форме клеток, больше соответствующая морфологии ММСК, более выраженная для образцов, культивированных в среде DMEM/F12. В течение всего срока культивирования в первичной культуре сохранялась морфология, характерная для эпителиальных клеток, и относительная равномерность их размеров.

В мини-трансплантатах, фиксированных к поверхности лунок и культивированных в DMEM/F12, первые участки роста клеток наблюдали на 5-й день от начала культивирования. От края мини-трансплантата образовывались небольшие скопления клеток, морфологически схожих с ЛЭСК, имеющие округлую форму и крупное ядро. В части образцов уже к 7-м суткам наблюдали вытянутые по форме клетки с мелким ядром (ММСК). По мере роста они распространялись по поверхности лунки дальше от мини-трансплантата, образуя полости. Чем ближе образуемые полости были к мини-трансплантату, тем больше они заполнялись ЛЭСК. Отмечено, что в образцах, где встречались ММСК, количество ЛЭСК было намного больше (рис. 3).

При культивировании на полной культуральной среде на базе EpiLife первые признаки роста отмечали также на 5-й день. На 7-й день наблюдения в

первичной культуре наблюдали как ММСК, так и ЛЭСК (рис. 4).

В целом рост клеток на среде EpiLife от первичного пассажа и до завершения культивирования на 14-й день был медленнее по сравнению с мини-трансплантатами, культивированными в среде DMEM/F12. Однако на завершающем сроке наблюдения на 14-й день количество лунок с адгезированными мини-трансплантатами и ростом клеток составило в среде EpiLife 38,6%, в то время как в среде DMEM/F12 – 31,8% (табл. 1). Культура клеток на среде EpiLife имела характерные отличия: в основном присутствовали мелкие полигональные клетки с крупным ядром, встречались небольшие участки с более крупными клетками и относительно меньшим ядром, что характерно для созревающих клеток.

Пролиферация ЛСК в зависимости от способа выделения мини-трансплантатов

Спустя 7 дней от начала культивирования отмечали большее количество пролиферирующих клеток из мини-трансплантатов, полученных традиционным методом при помощи микрохирургических инструментов по сравнению с ростом клеток, зафиксированных в лунках с мини-трансплантатами, полученными путем выкраивания ФСЛ – 45,4 и 31,8% соответственно. Однако при последующем осмотре на 11-й день произошло опережение по показателям роста в образцах, полученных при помощи ФСЛ. К последнему сроку наблюдения на 14-й день количество лунок с зафиксированным ростом клеток из мини-трансплантатов, полученных ФСЛ, было заметно большим и составило 77,2% в отличие от контрольной группы – 63,6% (табл. 2).

Пролиферация ЛСК в зависимости от уровня энергии ФСЛ

При анализе пролиферации клеток из мини-трансплантатов, полученных путем диссекции на разных уровнях энергии, были выявлены различия в скорости роста и количестве лунок с ростом клеток. Наилучшие показатели пролиферации на сроке наблюдения 7 дней продемонстрировали образцы мини-трансплантатов, полученные с использованием 110% уровня энергии ФСЛ (42,8%), а наименьшие показатели роста были зафиксированы на уровне энергии ФСЛ, равной 120% (25%). На 11-й день наблюдения картина роста кардинально поменялась, и наилучшие показатели роста уже были продемонстрированы в образцах, полученных со 120% уровнем затраченной энергии ФСЛ (75%), наименьшие – в образцах со 100% уровнем энергии ФСЛ (42,8%). К последнему сроку наблюдения на 14-й день данные роста клеток в лунках с мини-трансплантатами,

Таблица 1

Процентное количество лунок с фиксированным ростом ЛСК в зависимости от культуральной среды

Percentage number of wells with fixed growth of LSCs depending on culture medium

Сроки наблюдения	DMEM	EPL
7-й день	20,4	18,1
11-й день	22,7	20,4
14-й день	31,8	38,6

Таблица 2

Процентное количество лунок с фиксированным ростом ЛСК в зависимости от метода получения мини-трансплантатов

Percentage number of wells with fixed growth of LSCs depending on the method of obtaining mini-grafts

Сроки наблюдения	ФСЛ	Механический способ
7-й день	31,8	45,4
11-й день	59,0	54,7
14-й день	77,2	63,6

полученными путем выкраивания ФСЛ на уровнях энергии в 100, 110 и 120%, составили 71,4; 71,4; 87,5% соответственно (табл. 3).

Статистический анализ

При определении влияния используемых сред (DMEM/F12 и EpiLife) на адгезию мини-трансплан-

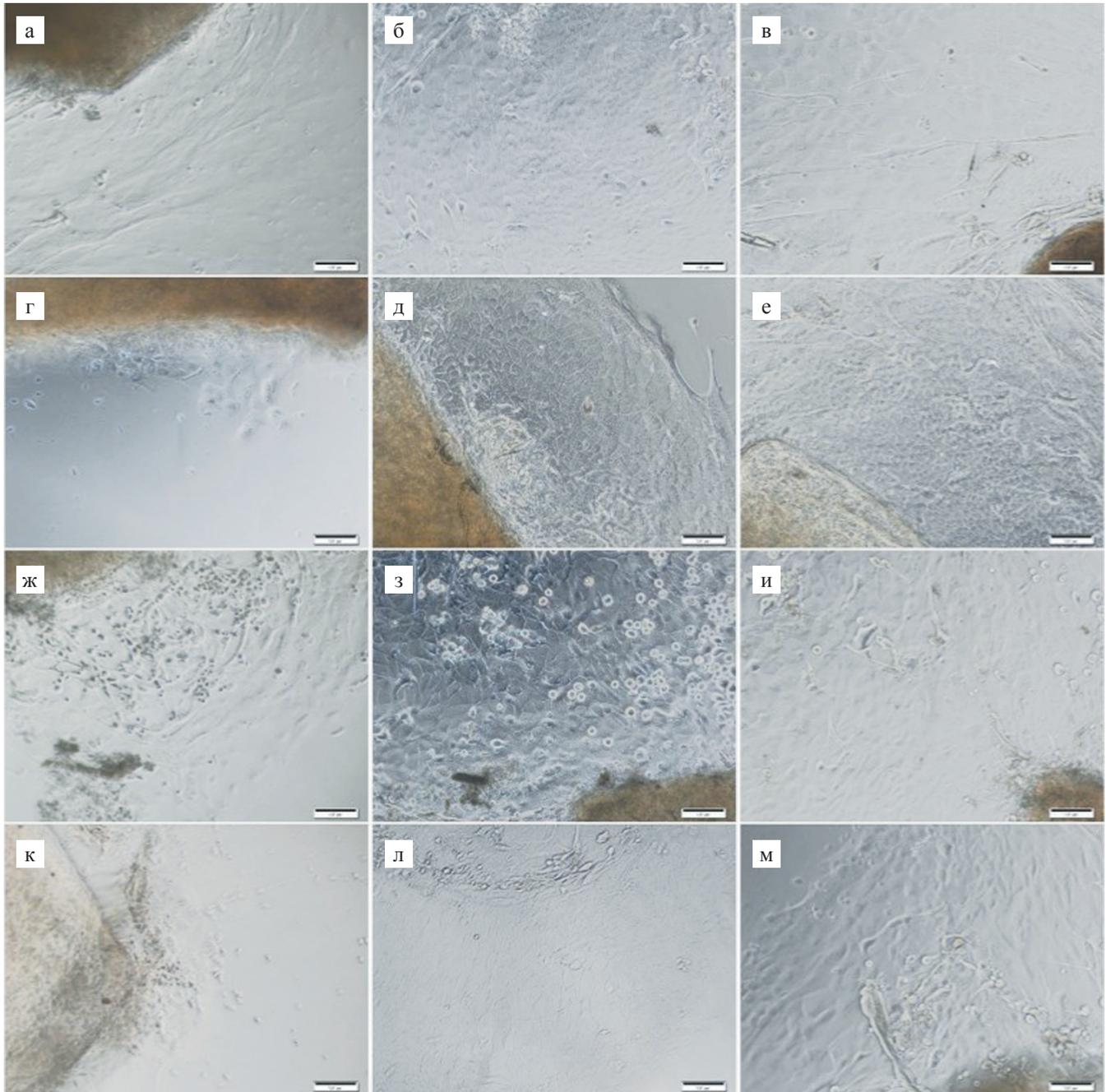


Рис. 3. Культура клеток, полученная из всех видов мини-трансплантатов на среде DMEM/F12. Разные сроки наблюдения (по горизонтали слева направо – 7, 11, 14-й день культивирования соответственно): а–в – культура клеток из мини-трансплантата, полученного с использованием 100% уровня энергии фемтосекундного лазера; г–е – культура клеток из мини-трансплантата, полученного с использованием 110% уровня энергии фемтосекундного лазера; ж–и – культура клеток из мини-трансплантата, полученного с использованием 120% уровня энергии фемтосекундного лазера; к–м – культура клеток из мини-трансплантата, полученного с использованием микрохирургических инструментов. Световая фазово-контрастная микроскопия. $\times 100$

Fig. 3. Cell culture obtained from all types of mini-grafts on a DMEM/F12 medium. Different observation times (horizontally from left to right – days 7, 11 and 14 of culturing, respectively): а–в – cell culture from mini graft obtained using 100% FSL energy level; г–е – cell culture from a mini graft obtained using 110% FSL energy level; ж–и – cell culture from a mini-graft obtained using 120% FSL energy level; к–м – cell culture from a mini graft obtained using microsurgical instruments. Light phase-contrast microscopy. Magnification $\times 100$

тата и выход из него клеток методом «таблицы 2×2 » с расчетом точного теста Фишера с двусторонней проверкой гипотезы показано, что данные составы

сред статистически достоверно не влияют на прикреплению и выход клеток в группах «нож» и «лазер» ($p > 0,05$), однако было показано наличие статисти-

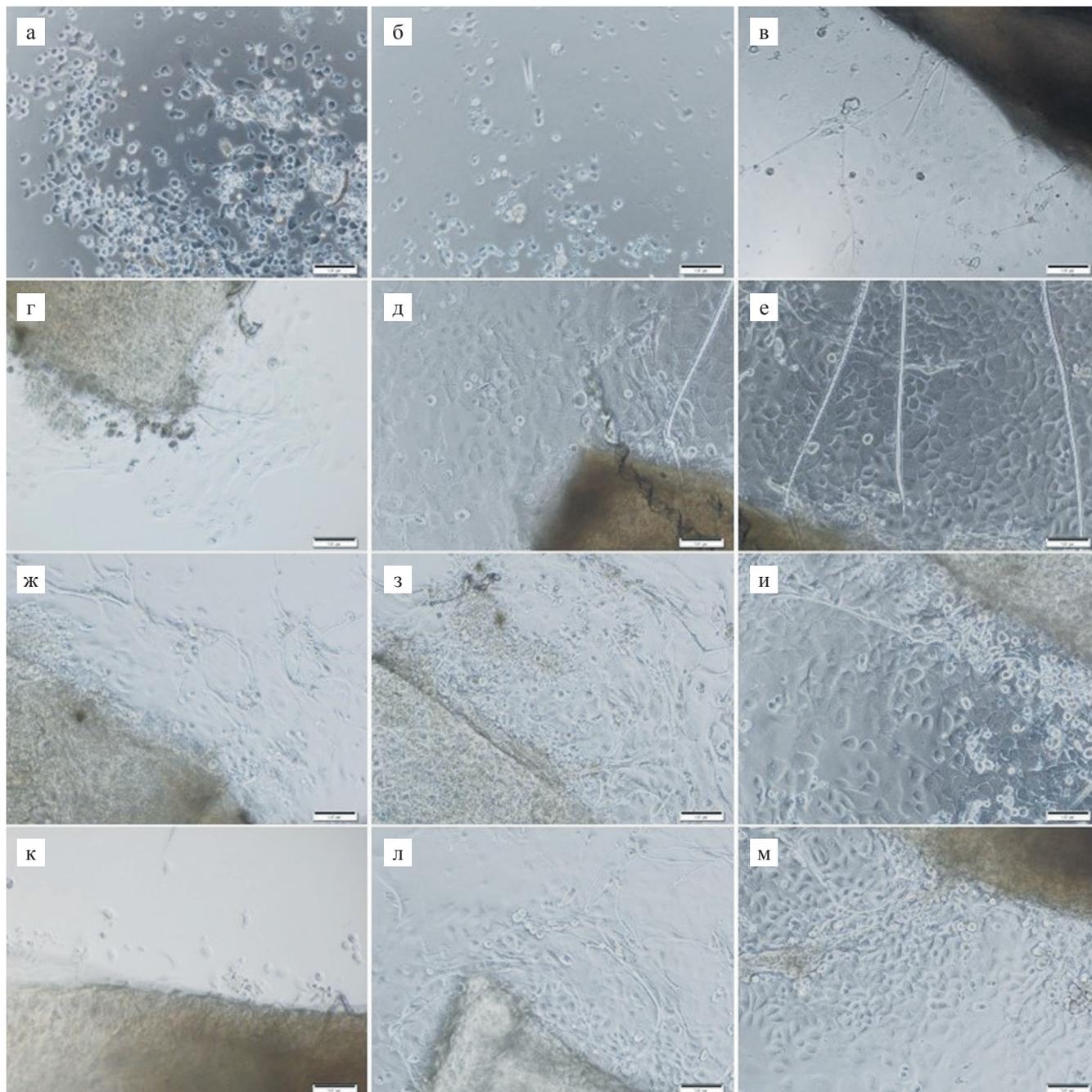


Рис. 4. Культура клеток, полученная из всех видов мини-трансплантатов на среде EpiLife. Разные сроки наблюдения (по горизонтали слева направо – 7, 11, 14-й день культивирования соответственно): а–в – культура клеток из мини-трансплантата, полученного с использованием 100% уровня энергии фемтосекундного лазера; г–е – культура клеток из мини-трансплантата, полученного с использованием 110% уровня энергии фемтосекундного лазера; ж–и – культура клеток из мини-трансплантата, полученного с использованием 120% уровня энергии фемтосекундного лазера; к–м – культура клеток из мини-трансплантата, полученного с использованием микрохирургических инструментов. Световая фазово-контрастная микроскопия. $\times 100$

Fig. 4. Cell culture obtained from all types of mini-grafts on an EpiLife medium. Different observation times (horizontally from left to right – days 7, 11 and 14 of culturing, respectively): а–в – cell culture from mini graft obtained using 100% FSL energy level; г–е – cell culture from a mini graft obtained using 110% FSL energy level; ж–и – cell culture from a mini-graft obtained using 120% FSL energy level; к–м – cell culture from a mini graft obtained using microsurgical instruments. Light phase-contrast microscopy. Magnification $\times 100$

Таблица 3

Процентное количество лунок с фиксированным ростом ЛСК в зависимости от уровня энергии ФСЛ, затраченного для выкраивания мини-трансплантатов

Percentage number of wells with fixed growth of LSCs depending on the FSL energy level expended to excise mini-grafts

Сроки наблюдения	100% энергии	110% энергии	120% энергии
7-й день	28,5	42,8	25,0
11-й день	42,8	57,1	75,0
14-й день	71,4	71,4	87,5

чески значимой ассоциации признаков между способами получения мини-трансплантатов «лазер» и «нож», где в группе «лазер» были показаны лучшие результаты ($p < 0,05$).

При определении границ доверительного интервала с использованием модифицированного метода Вальда показано, что на 7-е сутки границы доверительного интервала в группе «лазер 100%» [35%; 78%], «лазер 110%» [57%; 98%], «лазер 120%» [42%; 84%], «нож» [54%; 80%] (рис. 5); а на 14-е сутки границы в группе «лазер 100%» [50%; 65%], «лазер 110%» [80%; 92%], «лазер 120%» [59%; 73%], «нож» [64%; 72%] (рис. 6).

При подсчете границ доверительного интервала ожидаемые положительные результаты на 7-е сутки с вероятностью 90% получены в группе «лазер 110%» и «нож». На 14-е сутки во всех группах получены положительные результаты. Однако на 14-е сутки максимально значимые результаты были получены в группе «лазер 110%» (график 2).

При расчете вероятности положительного события (положительным событием мы считаем прикрепление кусочка, а также прикрепление и активный выход клеток из него) с использованием биномиального теста выявлено, что в группе «лазер» при одностороннем тесте знаков вероятность наблюдения положительного или успешного результата составляет 81,25% ($p = 0,003$). Соответственно, в группе «нож» вероятность наблюдения положительного или успешного результата составляет 56,25% ($p = 0,029$).

Анализ данных проточной цитофлуориметрии

Для выполнения иммунофенотипирования полученной культуры клеток наряду с анализом морфологической картины была проведена проточная цитофлуориметрия. Исследовали культуры клеток, полученные на 21-е сутки культивирования мини-трансплантатов, выкроенных механическим путем и с использованием ФСЛ на уровне энергии в 120%. Нами были изучены уровни экспрессии следующих

маркеров, характеризующих как ММСК, так и ЛЭСК: CD105 (эндоглин) – рецептор TGF-βIII, имеющийся у эндотелиальных клеток, синцитио-трофобластов, макрофагов и фибробластов соединительной ткани, у ММСК эндоглин играет преимущественно сигнальную роль в процессах хондрогенной дифференцировки и участвует во взаимодействии ММСК и гемопоэтических клеток в костном мозге; CD90 (Thy-1, дифференцировочный антиген Т-лимфоцитов) широко используется для фенотипирования ММСК, экспрессируется пролиферирующими клетками; CD166 и CD29 – маркеры клеток, начинающих свой путь дифференцировки и пока не имеющих принадлежности к конкретному виду клеток; CD34 – отрицательный маркер ММСК. В результате по данным проточной цитофлуориметрии получена гетерогенная культура клеток, содержащая в своем составе незначительное количество ММСК и преобладающее количество ЛЭСК. Морфологическая картина двух образцов позволила сделать вывод о получении в обоих случаях фенотипически идентичных культур клеток (табл. 4).

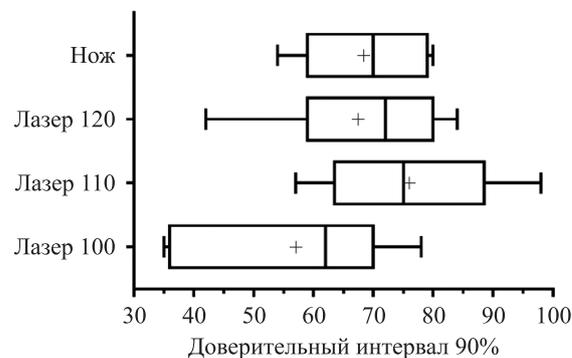


Рис. 5. Границы доверительного интервала на 7-е сутки наблюдения в исследуемых группах

Fig. 5. Confidence limits on day 7 of observation in the test groups

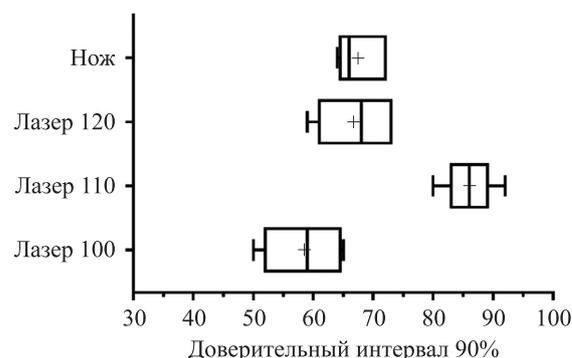


Рис. 6. Границы доверительного интервала на 14-е сутки наблюдения в исследуемых группах

Fig. 6. Confidence limits on day 14 of observation in the test groups

**Культивирование ЛСК
3-го пассажа на бесклеточной
донорской роговице**

Осмотр культуры клеток на поверхности роговиц с помощью фазово-контрастного микроскопа был крайне затруднен, поскольку ткань стромы роговицы в условиях постоянного нахождения в культуральной среде теряла прозрачность. Спустя две недели наблюдения проводили гистологическое исследование срезов исследуемых роговиц. В результате на всех образцах донорской роговицы зарегистрировали формирование монослоя клеток, фиксированных к Боуеновой мембране. В основном клетки имели малый размер с крупным полигональным ядром, среди которых встречались клетки веретеновидной формы с мелким ядром. В периферических участках

роговицы, при формировании впадин, наблюдали группы клеток, образующих конгломераты (рис. 7).

Таблица 4

**Иммуно-фенотипический анализ экспрессии
поверхностных маркеров в культуре ЛСК
3-го пассажа, %**

**Immunophenotypic analysis of surface marker
expression in a culture of passage 3 LSCs, %**

Анализируемые маркеры	Уровень экспрессии	
	ФС лазер 120%	Нож
CD105	0,49	0,42
CD90	26,84	28,26
CD166	99,89	99,95
CD29	99,95	99,96
CD34	0,11	0,15

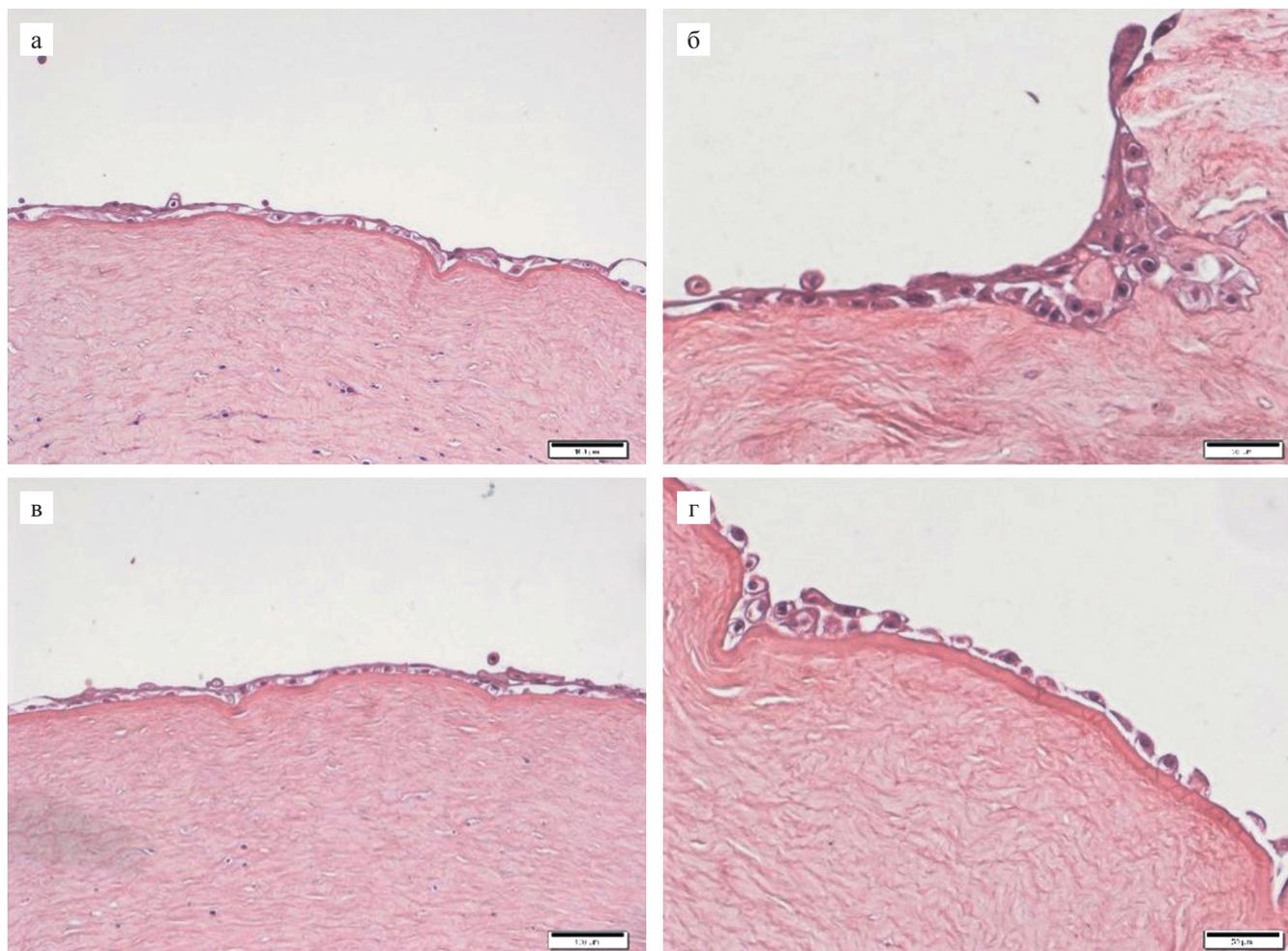


Рис. 7. Гистологическая картина донорских инвертированных роговиц с монослоем клеток, полученных от разных культур клеток 3-го пассажа: а – культура, полученная из мини-трансплантата, выкроенного механическим путем, в – культура, полученная из мини-трансплантата, выкроенного ФСЛ на энергии 100%, ×100; б – культура, полученная из мини-трансплантата, выкроенного ФСЛ на энергии 110%, г – культура, полученная из мини-трансплантата, выкроенного ФСЛ на энергии 120%, ×50. Окрашивание гематоксилин-эозином

Fig. 7. Histological picture of donor inverted corneas with cell monolayer obtained from different cell cultures of the third passage: а – culture obtained from a mechanically excised mini-graft, в – culture obtained from a mini-graft excised by FSL at 100% energy, magnification ×100; б – culture obtained from a mini-graft excised by FSL at 110% energy, г – culture obtained from a mini-graft excised by FSL at 120% energy, magnification ×50. H&E stain

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время происходит процесс активного поиска эффективного способа реконструкции эпителиального слоя роговицы у пациентов с односторонним СЛН. Разработка хирургической методики, применяемой при данном заболевании, должна учитывать анатомические и функциональные особенности лимбальной зоны.

Основной компонент лимба – палисады Вогта. Эти углубления имеют уникальную генную экспрессию и внеклеточный протеиновый профиль (внеклеточный матрикс), которые специфичны и критически значимы в функционировании ЛЭСК. В базальном эпителиальном слое лимбальных ниш ЛЭСК делятся на идентичные клетки в горизонтальной плоскости или асимметрично, продуцируя тем самым идентичные ЛЭСК, а в горизонтальной и вертикальной плоскостях – на транзиторные амплифицирующие клетки (ТАК). Затем ТАК делятся на постмитотические клетки, которые мигрируют центростремительно. Затем постмитотические клетки дифференцируются в терминально-дифференцированные клетки (ТДК) и слущиваются с поверхности роговицы. Помимо клеток-предшественников лимбального эпителия в лимбальной нише располагаются мезенхимальные мультипотентные стволовые клетки (ММСК), меланоциты, иммунные клетки, сосудистые и нервные клетки, внеклеточный матрикс и сигнальные молекулы (факторы роста и цитокины) [3–8].

Особую роль в регулировании ЛЭСК играют ММСК. Маркеры ММСК CD90 и CD105 располагаются под базальной мембраной лимбальной крипты и тесно взаимодействуют с ЛЭСК [23–25]. ММСК соприкасаются с ЛЭСК через ряд молекулярных субстратов и сигнальных путей, которые включают аквапорин-1 и виментин [26], хондроитин сульфат [24], SDF-1/CXCR4 [27], BMP/Wnt [28] и IL-6/STAT3 [29]. Дополнительные механизмы взаимодействия осуществляются через межклеточные контакты, секрецию факторов роста и экспрессию цитокинов [30].

Данные о строении лимбальной ниши и ее микроокружения, необходимом для ее полноценного функционирования, говорят о принципиально важном сохранении всех компонентов лимбальной ниши при операциях, направленных на восстановление эпителиального слоя роговицы.

Наличие в настоящее время в офтальмологической практике ФСЛ, способных работать на самых низких уровнях энергии, минимизируя при своей работе травматизацию и гибель ЛЭСК, делает подход к использованию ФСЛ в реконструкции роговичного эпителия более привлекательным.

Следует отметить, что впервые результаты применения фемтосекундных лазеров в кератолимбальной аллотрансплантации (KLAL) описаны корейскими

учеными в 2010 году. Ими проводилось формирование кератолимбального трансплантата по типу кольца для дальнейшей пересадки реципиенту. В данной технологии был использован фемтосекундный лазер (IntraLase, США), с помощью которого производили формирование кератолимбального трансплантата путем его выкраивания на глазу донора так, что интактной оставалась лишь дистальная граница кератолимбального трансплантата со стороны склеры. Ее выкраивание выполняли вручную с использованием алмазного ножа по той причине, что используемое апланационное кольцо в комплекте данного лазера имело максимальный диаметр 9,5 мм [31]. Авторы отметили, что применение фемтосекундного лазера в технологии KLAL позволяет выкроить трансплантат предсказуемо тонким, значительно уменьшает риски и время, затраченное на формирование трансплантата.

На данный момент на территории Российской Федерации используются следующие лазерные системы: VisuMax (Carl Zeiss Meditec, Германия), IntraLase (Abbot medical optics, США), LensX и WaveLight (Alcon, США), Фемто Визум («Оптосистемы», Россия) и Femto LDV Z8 (Ziemer, Швейцария). Последние два варианта лазеров отличаются тем, что работают на минимально возможном уровне энергии, находящемся в диапазоне наноджоулей (nJ), что позволяет производить диссекцию ткани с меньшей ответной реакцией на воздействие лазера и меньшим количеством апоптических клеток [32]. Этот эффект достигается благодаря работе лазера на самых низких из возможных уровней энергии, но с более высокой частотой реза. Отличительной особенностью лазера Femto LDV Z8 (Ziemer, Швейцария) является наличие мобильной рукоятки, которая может быть позиционирована на глазу под любым необходимым углом, также данный лазер оборудован встроенной системой оптической когерентной томографии, что позволяет сделать работу лазера предсказуемой, контролируемой и безопасной.

В данной работе нами оценены безопасность и эффективность применения низкоэнергетического высокочастотного ФСЛ Femto LDV Z8 (Ziemer, Швейцария) по отношению к ЛЭСК. В клинике его использование в рамках технологии GSLET позволит значительно сократить время операции, минимизировать риски получения неравномерного и неполноценного по своему составу лимбального трансплантата.

В среде EpiLife наблюдали преимущественный выход полигональных эпителиально-подобных клеток, в то время как в среде DMEM/F12 также наблюдали выход ММСК-подобных клеток. При этом известно, что ММСК необходимы для полноценного созревания ЛЭСК.

В процессе культивирования нам удалось выяснить, что выход клеток из мини-трансплантатов,

выкроенных при помощи ФСЛ, больше (77,2%), чем в группе с мануальным выделением мини-трансплантатов (63,6%). Данный факт свидетельствует о том, что использование ФСЛ позволяет выполнить точное выкраивание лимбальных мини-трансплантатов на программируемой глубине с захватом лимбальной ниши целиком со всем ее окружением.

При сравнении культур клеток, полученных путем выкраивания мини-трансплантатов ФСЛ на разных уровнях энергии, наибольший выход клеток наблюдали в группе с использованием 120% уровня энергии лазера, однако в момент первого контрольного осмотра показатели этой группы были ниже остальных. Вероятно, это может быть связано с большим повреждающим действием энергии на периферические границы мини-трансплантата и торможения выхода новых клеток, преодолевающих вал мертвых клеток на краях мини-трансплантата. Большое количество клеток (87,5%) в полученной культуре на последнем сроке наблюдения может свидетельствовать о полноценном выкраивании лазером всех необходимых элементов лимбальной ниши, функционирующих в комплексе, без дополнительных манипуляций в момент эвакуации мини-трансплантата из лимбального ложа, что наблюдалось в группах «лазер 100%» и «лазер 110%». Следует также учитывать, что согласно статистическому анализу, вероятность успешной адаптации мини-трансплантата была максимальной в группе «лазер 110%».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлен протокол культивирования лимбальных мини-трансплантатов, полученных с использованием ФСЛ, демонстрирующий активный рост ЛСК. Культуры клеток, полученные из мини-трансплантатов, выкроенных ФСЛ, способны к росту на протяжении длительного времени, как минимум в течение 21 суток, что говорит о безопасности применения ФСЛ в технологии GSLET.

Применение ФСЛ позволяет прецизионно выкраивать лимбальные мини-трансплантаты на контролируемой глубине с его одновременной фрагментацией, что представляется нам и более безопасным и эффективным по сравнению с традиционной механической «ножевой» методикой выкраивания. Данный метод имеет реальные перспективы дальнейшего внедрения в клиническую практику.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983; 24: 1442–1443.
2. Del Monte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37: 588–598.
3. Parfitt GJ, Kavianpour B, Wu KL, Xie Y, Brown DJ, Jester JV. Immunofluorescence tomography of mouse ocular surface epithelial stem cells and their niche microenvironment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 7338–7344.
4. Grieve K, Ghoubay D, Georgeon C, Thouvenin O, Bouheraoua N, Paques M et al. Three-dimensional structure of the mammalian limbal stem cell niche. *Exp Eye Res.* 2015; 140: 75–84.
5. Ramirez BE, Victoria DA, Murillo GM, Herreras JM, Calonge M. In vivo confocal microscopy assessment of the corneoscleral limbal stem cell niche before and after biopsy for cultivated limbal epithelial transplantation to restore corneal epithelium. *Histol Histopathol.* 2015; 30: 183–192.
6. Massie I, Dziasko M, Kureshi A, Levis HJ, Morgan L, Neale M et al. Advanced imaging and tissue engineering of the human limbal epithelial stem cell niche. *Methods Mol Biol.* 2015; 1235: 179–202.
7. Nubile M, Curcio C, Dua HS, Calienno R, Lanzini M, Iezzi M et al. Pathological changes of the anatomical structure and markers of the limbal stem cell niche due to inflammation. *Mol Vis.* 2013; 19: 516–525.
8. Notara M, Shortt AJ, O'Callaghan AR, Daniels JT. The impact of age on the physical and cellular properties of the human limbal stem cell niche. *Age.* 2013; 35: 289–300.
9. Notara M, Refaian N, Braun G, Steven P, Bock F, Cursiefen C. Short-term uvb irradiation leads to putative limbal stem cell damage and niche cell-mediated upregulation of macrophage recruiting cytokines. *Stem Cell Res.* 2015; 15: 643–654.
10. Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, Chan CC, Welder JD, Holland EJ et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology.* 2014; 121: 2053–2058.
11. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP et al. Global Consensus on Definition, Classification, Diagnosis, and Staging of Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea.* 2019; 38 (3): 364–375.
12. Малугин БЭ, Герасимов МЮ, Борзенков СА, Головин АВ. Клеточная хирургия при дисфункции стволовых клеток лимба. *Офтальмохирургия.* 2019; (1): 77–86. Malyugin BE, Gerasimov MYu, Borzenok SA, Golovin AV. Simple limbal epithelial transplantation (a literature review). *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2019; (1): 77–86. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-1-77-86>.
13. Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96: 931–934.
14. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, Kethiri AR, Singh V, Sangwan VS. Simple limbal epithelial transplantation: long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns. *Ophthalmology.* 2016; 123: 1000–1010.

15. Malyugin BE, Gerasimov MY, Borzenok SA. Glueless simple limbal epithelial transplantation. The report of the first two cases. *Cornea*. 2020; 39 (12): 1588–1591. doi: 10.1097/ICO.0000000000002467.
16. Борзенко СА, Герасимов МЮ, Комах ЮА, Хубецова МХ, Тонаева ХД, Маликова ЛМ, Плакса ПИ. Алгоритм инфекционного скрининга доноров роговиц в Глазном тканевом банке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». *Офтальмохирургия*. 2022; 2: 54–59. Borzenok SA, Gerasimov MYu, Komakh YuA, Khubetsova MKh, Tonaeva HD, Malikova LM, Plaksa PI. An algorithm for infectious screening of corneal donors in eye tissue bank of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022; 2: 54–59. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-2-54-59>.
17. Малюгин БЭ, Борзенко СА, Герасимов МЮ. Клинические результаты трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта при дисфункции стволовых клеток лимба роговицы. *Офтальмохирургия*. 2020; (4): 77–85. Malyugin BE, Borzenok SA, Gerasimov MYu. Clinical outcomes of autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation for treatment of limbal stem cell deficiency. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020; 4: 77–85. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-77-85>.
18. Борзенко СА, Малюгин БЭ, Герасимов МЮ, Островский ДС. Методические основы трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (1): 171–177. Borzenok SA, Malyugin BE, Gerasimov MYu, Ostrovsky DS. Cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (1): 171–177. [In Russ, English abstract] <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-1-171-177>.
19. Gerasimov MY, Ostrovskiy DS, Shatskikh AV, Borzenok SA, Malyugin BE. Labial mucosal epithelium grafting in an ex vivo human donor cornea model. *Exp Eye Res*. 2022; 216: 108931. doi: 10.1016/j.exer.2022.108931.
20. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012; 9 (7): 676–682. doi: 10.1038/nmeth.2019.
21. Andjelic S, Lumi X, Vereb Z, Josifovska N, Facsko A, Hawlina M et al. A simple method for establishing adherent ex vivo explant cultures from human eye pathologies for use in subsequent calcium imaging and inflammatory studies. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 232659. doi: 10.1155/2014/232659.
22. Szabó DJ, Noer A, Nagymihály R, Josifovska N, Andjelic S, Veréb Z et al. Long-Term Cultures of Human Cornea Limbal Explants Form 3D Structures Ex Vivo – Implications for Tissue Engineering and Clinical Applications. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0143053. doi: 10.1371/journal.pone.0143053.
23. Yamanda K, Young RD, Lewis PN, Shinomiya K, Meek KM, Kinoshita S et al. Mesenchymal-epithelial cell interactions and proteoglycan matrix composition in presumptive stem cell niche of the rabbit corneal limbus. *Mol Vis*. 2015; 21: 1328–1339.
24. Dziasko MA, Armer HE, Levis HJ, Shortt AJ, Tuft S, Daniels JT. Localisation of epithelial cells capable of holoclone formation *in vitro* and direct interaction with stromal cells in the native human limbal crypt. *PLoS One*. 2014; 9: e94283.
25. Mathews S, Chidambaram JD, Lanjewar S, Mascarenhas J, Pranja NV, Muthukkaruppan V et al. *In vivo* confocal microscope analysis of normal human anterior limbal stroma. *Cornea*. 2015; 34: 464–470.
26. Higa K, Kato N, Yoshida S, Ogawa Y, Shimazaki J, Tsubota K et al. Aquaporin 1-positive stromal niche-like cells directly interact with N-caderin-positive clusters in the basal limbal epithelium. *Stem Cell Res*. 2013; 10: 147–155.
27. Xie HT, Chen SY, Li GG, Tseng SC. Limbal epithelial stem/progenitor cells attract stromal niche cells by SDF-1/CXCR4 signaling to prevent differentiation. *Stem Cell*. 2011; 29: 1874–1885.
28. Han B, Chen SY, Zhu YT, Tseng SC. Integration of BMP/Wnt signaling to control clonal growth of limbal epithelial progenitor cells by niche cells. *Stem Cell Res*. 2014; 12: 562–573.
29. Notara M, Shroff AJ, Galatowicz G, Calder V, Daniels JT. IL6 and the human limbal stem cell niche: a mediator of epithelial-stromal interaction. *Stem Cell Res*. 2010; 5: 188–200.
30. Poliseti N, Agarwal P, Khan I, Kondaiah P, Sangwan VS, Vemuganti GK. Gene expression profile of epithelial cells and mesenchymal cells derived from limbal explant culture. *Mol Vis*. 2010; 16: 1227–1240.
31. Choi S, Kim J, Lee D. A New Surgical Technique: A Femtosecond Laser-Assisted Keratolimbal Allograft Procedure. *Cornea*. 2010; 29: 924–929.
32. Riau AK, Liu YC, Lwin NC, Ang HP, Tan NY, Yam GH et al. Comparative study of nJ- and μ J-energy level femtosecond lasers: evaluation of flap adhesion strength, stromal bed quality, and tissue responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55: 3186–3194. doi: 10.1167/iovs.14-14434.

Статья поступила в редакцию 07.05.2023 г.
The article was submitted to the journal on 07.05.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-174-180

СОЦИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ДИАЛОГА О ПОСМЕРТНОМ ДОНОРСТВЕ ОРГАНОВ

О.Н. Резник^{1, 2, 4}, А.О. Резник^{3, 4}

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

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

³ Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

В статье проводится оценка изменений в освещении проблемы донорства в России. Обозначаются границы ведения диалога о посмертном донорстве с учетом действующей в России модели донорства. Дается определение понятию социального капитала, социологии донорства и их значения для развития посмертного донорства. Предлагаются шаги по продвижению концепции посмертного донорства в нашей стране.

Ключевые слова: посмертное донорство, социальный капитал, социология донорства.

SOCIAL BASES FOR THE DIALOGUE ON DECEASED ORGAN DONATION

O.N. Reznik^{1, 2, 4}, A.O. Reznik^{3, 4}

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

² Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Hadassah Medical Moscow, Moscow, Russian Federation

⁴ Institute of Philosophy, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

This article assesses the changes in the coverage of the problem of organ donation in Russia. The boundaries of the dialogue on posthumous organ donation are outlined, taking into account the current organ donation model in Russia. The paper defines the concept of social capital, the sociology of organ donation and their significance for the development of deceased organ donation (DOD). Steps to promote the DOD concept in Russia are proposed.

Keywords: deceased/posthumous organ donation, social capital, sociology of organ donation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация является «золотым стандартом» лечения терминальных стадий заболеваний внутренних органов и выполняется рутинно [1–3]. Вместе с тем сама концепция трансплантации органов остается привлекательным объектом этической рефлексии ввиду своей парадоксальной природы. Это единственный вид медицинской помощи, где спасение жизни одного пациента в большинстве случаев неразрывно связано с завершением жизни другого. Главной проблемой современной трансплантации остается дефицит донорских органов. Сложившуюся ситуацию наглядно иллюстрируют очередные отчет-

ные отечественные и зарубежные публикации. Согласно XV сообщению Регистра Российского трансплантологического общества, в 2022 году в России было выполнено 2555 трансплантаций [4], а количество пациентов в листе ожидания донорских органов составляло 8378 человек (данные 2019 года из Отчета главного внештатного специалиста трансплантолога МЗ России академика С.В. Готье) [5]. По данным Управления ресурсов и служб здравоохранения Соединенных Штатов Америки (США) (Health Resources & Services Administration), в 2022 году в США было выполнено 42 тысячи трансплантаций, а количество пациентов в листе ожидания пересадки составило 104 тысячи человек [6], в качестве дополнения приве-

Для корреспонденции: Резник Александр Олегович. Адрес: 190031, Санкт-Петербург, пер. Гривцова, д. 9. Тел. (967) 039-08-58. E-mail: aoreznik@gmail.com

Corresponding author: Alexander Reznik. Address: 9, Pereulok Grivtsova, St. Petersburg, 190031, Russian Federation. Phone: (967) 039-08-58. E-mail: aoreznik@gmail.com

дем данные из недавней публикации А. Дж. Матас, на страницах «JAMA Surgery», где сообщается, что лист ожидания пересадки органов в США за последние 20 лет увеличился на 83%, в то время как количество трансплантаций за этот же период лишь удвоилось [7]. Очередной статистический отчет за 2022 год организации Eurotransplant, объединяющей 8 стран Евросоюза, содержит показатели в 6454 трансплантации и данные о 13 277 пациентах в листе ожидания донорского органа [8].

Попытки преодолеть сохраняющийся дефицит донорских органов формируют современный облик трансплантации, которая менее чем за 70 лет своего существования из эксперимента превратилась в самый сложно организованный вид медицинской помощи [9]. Это стало возможно благодаря общему прогрессу в медицинской науке, появлению и постоянному совершенствованию протоколов иммуносупрессивной терапии, введению новых критериев смерти на основе неврологических признаков, расширению критериев пригодности донорских органов для трансплантации, становлению и развитию концепции перфузионной реабилитации донорских органов, внедрению института трансплантационной координации, комплексным правовым и административным изменениям, которые обособились в национальную модель донорства [4, 10–15]. Успех донорских программ сегодня зависит, в том числе, от восприятия концепции посмертного донорства членами общества.

Предпринятое исследование литературных источников направлено на определение границ диалога о посмертном донорстве органов между медицинскими специалистами и непрофессионалами, оценку влияния социального капитала на развитие донорских программ, первичное обозначение границ такого явления, как социология посмертного донорства.

О ГРАНИЦАХ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ ДИАЛОГА О ПОСМЕРТНОМ ДОНОРСТВЕ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ МЕДИЦИНСКИМИ СПЕЦИАЛИСТАМИ С НЕПРОФЕССИОНАЛАМИ

В основе желания становиться донором органов находятся базовые принципы биоэтики, такие как альтруизм, действия в интересах общего блага, справедливость, автономия личности, целостность тела, непричинение вреда [16]. Альтруизм при этом выделяется как главный принцип биоэтики, когда речь заходит о донорстве. В своем фундаментальном труде «Отношение дара: от донорства крови к общественной политике» британский социолог Ричард Титмусс приходит к выводу, что добровольное, или альтруистическое, донорство отражает искреннее желание помочь, а потому такие доноры свободны от страха

быть обманутыми, своим поведением способствуют укреплению социальной справедливости и являются своего рода буферами для действий, направленных на эксплуатацию человеческого ресурса [17]. Альтруизм также определяется как просоциальное поведение и мотивация делать добро бескорыстно, иногда с риском для жизни, а порой и с готовностью пожертвовать собой ради других [18]. Следовательно, альтруиста нет необходимости уговаривать стать донором органов, диалог с ним должен вестись в просветительском ключе таким образом, чтобы у него не осталось сомнений в альтруистической природе акта донорства.

Для того чтобы вести диалог о посмертном донорстве, необходима соответствующая правовая основа. В России она представлена Законом «О трансплантации органов и(или) тканей человека» от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 и статьей № 47 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, которая содержит важные уточнения о возможности прижизненного волеизъявления и праве супруга/супруги или близких родственников на отказ от донорства органов в случае отсутствия прижизненного волеизъявления умершего [19]. Внесенные в 2016 году в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ изменения обозначили границы, в которых возможно ведение диалога о посмертном донорстве и трансплантации между медицинскими специалистами и непрофессионалами. Необходимость такого диалога будет подтверждена ниже.

О МЕСТЕ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ ДИАЛОГА О ПОСМЕРТНОМ ДОНОРСТВЕ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ

О неоднозначном восприятии донорства и трансплантации органов обществом красноречиво свидетельствуют результаты недавних социологических исследований. В частности, в результатах исследования STADA Group Health Report, которое в пятый раз проводит консалтинговое и маркетинговое агентство Kantar Health в 9 странах (Германия, Бельгия, Франция, Великобритания, Италия, Польша, Россия, Сербия и Испания) с участием 18 тысяч человек, примерно по 2 тысячи в каждой стране, показано, что существующую модель донорства в России в виде презумпции согласия критикует 64% респондентов, 65% на момент опроса еще не приняли решение о том, быть донорами или нет, и только 20% опрошенных считают донорство органов своим моральным долгом. Этот последний показатель выгодно перекликается с результатами другого известного и долгое время единственного доступного исследования, проведенного Левада-центром в 2013 году, где

готовность стать донором для незнакомого человека выразили менее 10% респондентов [20, 21].

В странах, где на момент проведения исследования действовала презумпция несогласия, например в Германии и Великобритании, только 36 и 38% граждан соответственно были зарегистрированы в качестве доноров органов на профильных онлайн-ресурсах. На немецком Organspende специальную карточку донора можно заказать в пластиковом исполнении или распечатать бумажную версию, не выходя из дома [22]. Англичане регистрируются в качестве доноров органов или выражают свое несогласие, заполняя специальные формы на официальном портале Национальной службы здравоохранения Великобритании [23]. При этом 63% респондентов в Германии и 75% опрошенных в Великобритании сообщили, что охотно бы стали посмертными донорами автоматически [20]. Переход Великобритании к модели презумпции согласия в мае 2020 года, вероятно, указывает на несостоятельность ранее действующей модели, о чем сообщается на официальном правительственном ресурсе: *«при широкой общественной поддержке посмертного донорства органов на уровне 75–80% населения лишь 38% зарегистрировались в качестве доноров, а это означает, что члены семьи потенциальных доноров зачастую оказываются в непростой ситуации, когда требуется принимать тяжелые решения почти сразу после известия о гибели близкого»* [24], что негативно сказывается на уровне донорства.

В США, где действует модель «испрошенного согласия», в качестве доноров органов и тканей зарегистрировано 170 миллионов человек, то есть приблизительно 51,2% населения на 22 августа 2022 года [25]. В недавней статье А.Дж. Матаса сообщается, что ровно за год количество зарегистрированных доноров органов увеличилось до почти 60% населения, но указывается при этом, что *множество* трансплантаций выполняется у незарегистрированных доноров [7]. Поиск актуальных статистических данных о количестве трансплантаций у незарегистрированных доноров оказался малорезультативным, все поисковые запросы ведут на ресурсы, где предлагается зарегистрироваться в качестве донора органов. В публикации Национального бюро экономических исследований от 2014 года приводятся данные за 2010, 2011 и 2012 годы, когда количество трансплантаций у незарегистрированных доноров составляло 54, 57 и 55% соответственно для доноров со смертью мозга и 42, 38 и 39% соответственно для доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения. Примечательно при этом, что авторами публикации эти данные получены, как указано, при личной беседе [26]. В новостной заметке на ресурсе Newsday, в свою очередь, сообщается, что только в Нью-Йорке в 2022 году почти 80% донорских органов было полу-

чено от незарегистрированных доноров [27]. В ежегодные отчеты официального правительственного ресурса United Network for Organ Sharing [28], национальной сети Organ Procurement and Transplantation Network [29] и некоммерческой организации Donate Life America [25] данные о незарегистрированных донорах не включаются. Истинные причины отсутствия статистической информации о получении донорских органов от незарегистрированных доноров неизвестны, вероятно, это связано с действующей моделью донорства в США, направленной на максимизацию числа зарегистрированных доноров, для чего разворачиваются масштабные промо-кампании по популяризации посмертного донорства органов, организация и проведение которых финансируется как на государственном уровне, так и при участии более чем 100 различных благотворительных организаций [25]. Такая интенсивная просветительская политика на протяжении последних 12 лет обеспечивает рекордные показатели посмертного донорства в США, где в 2022 году было выполнено 42 800 трансплантаций [29]. Ниже будет показано, почему такой подход вряд ли может быть адаптирован к отечественной модели посмертного донорства.

По данным авторитетной аналитической платформы Statista за 2021 год, США лидируют в мире по количеству доноров на миллион населения (41,6), а на втором месте, с незначительным отставанием, находится Испания (40,8) [30].

Испанская модель донорства и трансплантации возникла в 1989 году, претерпела крупные изменения в 2007 и 2018 годах, а последние 15 лет считается «золотым стандартом» во всем мире [31]. Основные элементы испанской модели донорства: 1) проработанная правовая основа и техническое обеспечение; 2) трехуровневая система координации посмертного донорства: национальная, региональная, госпитальная; 3) специальный профиль трансплантационной координации: частично трудоустроенные в качестве трансплантационных координаторов врачи и медсестры отделений интенсивной терапии и реанимации, не занятые в трансплантации, назначаемые и подчиняющиеся руководству клиники, главной их задачей является обеспечение посмертного донорства с активным вовлечением в его продвижение, обучение коллег, взаимодействие со средствами массовой информации (СМИ) и научно-исследовательская деятельность; 4) трансплантационные координаторы трудоустроены в клиниках, участвующих в донорских программах; 5) испанская национальная организация по трансплантации выступает как служба поддержки; 6) постоянный аудит качества процедуры посмертного донорства органов, как внешний, так и внутренний; 7) особое внимание уделяется образовательным программам; 8) пристальное внимание к СМИ и специальная политика взаимодействия с

ними; 9) финансовое возмещение для клиник за участие в донорском процессе [32].

В мае 2023 года в журнале «Transplant International» вышла обзорная статья «Десять уроков испанской модели донорства и трансплантации», авторы которой резюмируют: *«Изменений в национальной системе донорства и трансплантации любой страны можно достичь, адаптировав элементы испанской модели, что позволит избежать более сложных мер»* [31].

В работе коллектива авторов под руководством В. Папалоса проводится внимательный анализ системы донорства в Испании с подробным описанием «слагаемых успеха», где помимо изменений правовой базы, создания института трансплантационной координации, расширения критериев донорства, разработки клинических протоколов и руководств отдельно упоминается работа с общественным мнением и членами семей доноров по формированию «культуры доверия и уверенности в программах донорства и трансплантации», а также подчеркивается важность обстоятельного и постоянного обучения специалистов здравоохранения по следующим направлениям: 1) основы трансплантационной координации; 2) обучение сотрудников отделений интенсивной терапии и реанимации; 3) обучение специалистов по оказанию экстренной медицинской помощи; 4) образовательные курсы для неврологов в сосудистых центрах; 5) курсы для представителей немедицинских специальностей; 6) отдельные образовательные программы по общению с родственниками пациентов, обсуждению процедуры согласия на посмертное донорство органов в критических ситуациях, корректному ведению беседы с представителями СМИ; 7) образовательные курсы для представителей СМИ [31, 32].

При сравнении лучших моделей посмертного донорства становится виден их номинальный статус. Независимо от действующей модели донорства происходит активное привлечение внимания жителей страны к данной проблеме, отличаются только подходы. В Испании ведется размеренная просветительская работа, о проблеме посмертного донорства в любой момент можно получить консультацию компетентного специалиста, проводится последовательная работа со СМИ, благодаря постоянному и доступному обучению поддерживается высокий уровень профессионализма вовлеченных в посмертное донорство медицинских специалистов и представителей немедицинских специальностей. Такой подход можно охарактеризовать как «мягкий» и/или «прозрачный», одним из главных его достоинств является незримое укрепление социальных связей в обществе и более тесное взаимодействие на первый взгляд не связанных между собой социальных групп,

когда речь заходит о посмертном донорстве органов, взаимодействие в тишине и ради общего блага.

В США сложилась иная практика, модель обязательного испрошенного согласия на донорство органов определяет необходимость такое согласие активно «запрашивать». В статье А.Б. Стерри на страницах «Кембриджского ежеквартального вестника этики здравоохранения» сообщается: если у человека, ожидающего получение водительского удостоверения, прямо спросить, не хочет ли он быть посмертным донором, он скорее даст отрицательный ответ, и не потому, что он против самой концепции, но из-за ощущения принуждения к чему-то, о чем он не поразмыслил как следует. Приводится пример Чили, где количество посмертных доноров уменьшилось на треть после введения модели обязательного испрошенного согласия [33]. Вероятно, поэтому в США больше ста благотворительных организаций заняты в просветительской деятельности по вопросам посмертного донорства, а также государственные и негосударственные фонды с многомиллионными рекламными кампаниями. Программы по продвижению донорства встречают критику, во-первых, как предвзятые и зачастую не имеющие научно проверенной основы, во-вторых, дающие ложную или неполную информацию в отношении рисков для потенциальных доноров, и в-третьих, имеющие явный пропагандистский подтекст [34]. Обратимся к отечественной практике.

В отечественной практике продвижения посмертного донорства за последние годы произошли беспрецедентные изменения. Согласно Отчету главного внештатного специалиста трансплантолога Минздрава России академика С.В. Готье, только за 2020 год было сделано не менее 80 выступлений в авторитетных СМИ, а формирование положительного общественного мнения о донорстве и трансплантации выделено в отдельное направление работы [5]. В эпоху интернета обращает на себя внимание ресурс «Донор органов = донор жизней», доступный по адресу: <https://donorstvo.org/> – официальный ресурс Министерства здравоохранения Российской Федерации, который постоянно модерзируется, содержит еженедельную статистику по выполненным операциям, свежие новости о донорстве и трансплантации, статьи по актуальным темам, интервью ведущих отечественных экспертов и насчитывает на момент написания статьи около 70 новостных публикаций [35]. Проблемы восприятия посмертного донорства органов и отношения к нему в последние годы оказались в поле зрения специалистов-социологов, сейчас на уровне отдельных исследований в небольших выборках [36], но уже это обозначает вектор взаимодействия специалистов в области трансплантации с социологами и обществом в целом.

СОЦИАЛЬНЫЙ КАПИТАЛ КАК ОСНОВА ПОСМЕРТНОГО ДОНОРСТВА ОРГАНОВ

Социальный капитал в первом приближении определяется как индикатор качества социальных связей в обществе, например, когда возникает необходимость прийти на помощь незнакомым людям.

Термин введен французским социологом Пьером Бурдьё в 1980 году и в соответствии с определением автора рассматривался как «сумма ресурсов, реальных или виртуальных, которые достаются отдельно человеку или группе людей в виде незримых, но прочных связей более или менее структурированных добрых отношений» [37]. Концепция была затем дополнена американским социологом Джеймсом Коулманом, который рассматривал социальный капитал как общественное благо, формируемое всеми членами общества и положительно влияющее на него же, и этим влиянием определяется необходимость сотрудничества внутри общества, так как это в личных интересах каждого его члена [38]. Наконец, политолог Роберт Патнэм предложил свою версию: «Социальный капитал – это неотъемлемые свойства общества, такие как доверие (в первую очередь), социальные нормы и сети, которые способствуют большей сплоченности общества вследствие сотрудничества ради общего блага» [39].

В недавнем исследовании влияния социального капитала на посмертное донорство органов Ханс Шмиитс замечает, что посмертный донор органов не становится им для кого-то, это жест чистого альтруизма в отношении общества как такового, основанный на доверии к системе здравоохранения вообще и действующей модели донорства в частности [40].

Социология донорства

Научных работ, посвященных социологии посмертного донорства, немного. Фактически термин предлагается профессором Медицинской школы Университета Ланкастера Лорой Л. Мачин, социологом и специалистом по исследованию этических проблем здравоохранения. Опираясь на труды Ричарда Титмуса, она рассуждает о социологии посмертного донорства как о системе взаимодействия специалистов с представителями гражданского общества, основанной на альтруизме, чувстве солидарности, сплоченности общества и анонимности [41, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложившаяся в России система донорства уверенно развивается, о чем свидетельствует устойчивый рост количества выполняемых из года в год операций [4]. Благодаря прорывным изменениям в информационном поле отечественной трансплантации можно констатировать, что условия для ведения диалога о посмертном донорстве специалистов с чле-

нами общества не только созданы, но такой диалог уже ведется на высоком уровне и в верном русле. Авторы допускают, что социальный капитал российских граждан достаточно развит для того, чтобы с ними можно было взаимодействовать в партнерском ключе. Для придания конкретных очертаний концепции социологии посмертного донорства как средства его продвижения в нашей стране необходимы следующие шаги: 1) проведение большего количества социологических исследований на фокус-группах (студенты-медики, врачи разных специальностей, специалисты, задействованные в донорских программах как в крупных центрах, так и в регионах); 2) разработка на основе полученных результатов информационно-образовательных материалов единого образца; 3) трансляция знаний о посмертном донорстве как о форме социального взаимодействия, направленной на развитие социального капитала, а значит, и общества, в региональные центры донорства и трансплантации.

Подготовлено при финансовой поддержке гранта РНФ, проект № 23-18-00400.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kidney.org [Internet]. National Kidney Foundation [cited 2023 Nov 02]. Available from: <https://www.kidney.org/news/nkf-releases-commentary-transplant-practices>.
2. Yamakawa M, Kyo S, Yamakawa S, Ono M, Kinugawa K, Nishimura T. Destination therapy: the new gold standard treatment for heart failure patients with left ventricular assist devices. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 61 (3): 111–117. doi: 10.1007/s11748-012-0181-5. PMID: 23264080.
3. Finotti M, Auricchio P, Vitale A, Gringeri E, Cillo U. Liver transplantation for rare liver diseases and rare indications for liver transplant. *Transpl Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 27. doi: 10.21037/tgh-19-282. PMID: 33824931.
4. Готьё СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
5. minzdrav.gov.ru [Internet]. Отчет главного внештатного специалиста трансплантолога Минздрава России Готьё С.В. об итогах работы в 2020 году. *Otchet glavnogo vneshtatnogo specialista transplantologa Minzdra-*

- va Rossii Gautier S.V. ob itogah raboty v 2020 godu [cited 2023 Nov 02]. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/001/original/%D0%9E%D1%82%D1%87%D0%B5%D1%82_%D0%B7%D0%B0_2020_%D0%B3%D0%BE%D0%B4_%D0%93%D0%BE%D1%82%D1%8C%D0%B5.pdf?1625044703.
6. Organdonor.gov [Internet]. Organ Donation Statistics [cited 2023 Nov 02]. Available from: <https://www.organdonor.gov/learn/organ-donation-statistics>.
 7. Matas AJ, Montgomery RA, Schold JD. The Organ Shortage Continues to Be a Crisis for Patients With End-stage Kidney Disease. *JAMA Surg.* 2023; 158 (8): 787–788. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0526. PMID: 37223921.
 8. Eurotransplant.org [Internet]. Annual Report [cited 2023 Nov 02]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/2023/01/23/preliminary-eurotransplant-annual-figures-2022-online/>.
 9. Nordham KD, Ninokawa S. The history of organ transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021; 35 (1): 124–128. doi: 10.1080/08998280.2021.1985889. PMID: 34970061.
 10. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W et al. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *J Clin Med.* 2020; 9 (1193): 1–18. doi: 10.3390/jcm9041193. PMID: 32331309.
 11. Weinhard J, Noble J, Jouve T, Malvezzi P, Rostaing L. Tocilizumab and Desensitization in Kidney Transplant Candidates: Personal Experience and Literature Review. *J Clin Med.* 2021; 10 (4359): 1–9. doi: 10.3390/jcm10194359. PMID: 34640377.
 12. Резник ОН, Скворцов АЕ, Мойсюк ЯГ. Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия. *Альманах клинической медицины.* 2020; 48 (3): 193–206. Reznik ON, Skvortsov AE, Moysyuk YaG. Preservation and perfusion rehabilitation of donor organs: achievements of the last decade. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020; 48 (3): 193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038.
 13. Jawitz OK, Milano C. Commentary: An innovative strategy for expanding the donor pool. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022; 164 (2): 571–572. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.08.007. PMID: 34417037.
 14. Etheredge HR. Assessing Global Organ Donation Policies: Opt-In vs Opt-Out. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021; 14: 1985–1998. doi: 10.2147/RMHP.S270234. PMID: 34012308.
 15. Полушин ЮС, Багненко СФ, Логинов ИВ, Резник ОН. Роль трансплантационной координации в развитии органного донорства. *Анестезиология и реаниматология.* 2007; 3: 51–53. Polushin YuS, Bagnenko SF, Loginov IV, Reznik ON. Role of transplantation coordination in the development of organ donorship. *Anesthesiology and reanimatology.* 2007; 3: 51–53.
 16. Cotrau P, Hodosan V, Vladu A, Daina C, Daina LG, Pantis C. Ethical, Socio-Cultural and Religious Issues in Organ Donation. *Maedica (Bucur).* 2019; 14 (1): 12–14. doi: 10.26574/maedica.2019.14.1.12. PMID: 31123506.
 17. Titmuss R. The Gift Relationship: From Human Blood to Social Policy. London: George Allen and Unwin, 1970.
 18. Monday OI. Is altruism always sufficient for organ donation? vroom’s expectancy theory, for expanding the organ donor pool. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2020; 31: 503–507. doi: 10.4103/1319-2442.284026. PMID: 32394924.
 19. КонсультантПлюс [Internet]. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2023). Konsul’tantPljus [Internet]. Federal’nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 24.07.2023) «Ob osnovah ohrany zdorov’ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.09.2023) [cited 2023 Nov 02]. Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/34050d0e38bdacc8a1fc52c8ef256a3ff2723b04/.
 20. Stada.ru [Internet]. Большинство россиян критикуют действующую в стране систему донорства органов и тканей. Bol’shinstvo rossijan kritikujut dejstvujushchuju v strane sistemu donorstva organov i tkaney [cited 2023 Nov 02]. Available from: https://www.stada.ru/press/news/bolshinstvo-rossiyan-kritikuyut-deystvuyushchuyu-v-strane-sistemu-donorstva-organov-i-tkaney.html#health_report.
 21. Levada.ru [Internet]. Донорство человеческих органов. Давать или не давать? Donorstvo chelovecheskih organov. Davat’ ili ne davat’? [cited 2023 Nov 02]. Available from: <https://www.levada.ru/2013/08/02/donorstvo-chelovecheskih-organov-davat-ili-ne-davat/>.
 22. Organspende-info.de [Internet]. Organspende [cited 2023 Nov 02]. Available from: <https://www.organspende-info.de/>.
 23. NHS. Blood and Transplant [Internet]. Register your decision [cited 2023 Nov 02]. Available from: <https://www.organdonation.nhs.uk/register-your-decision/>.
 24. GOV.UK [Internet]. Opt-out organ donation: Max and Keira’s Bill passed into law [cited 2023 Nov 02]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/opt-out-organ-donation-max-and-keira-s-bill-passed-into-law>.
 25. Donatelife.net [Internet]. Donate Life America 2022 Annual update [cited 2023 Nov 02]. Available from: https://donatelife.net/wp-content/uploads/2022_AnnualUpdate_Online.pdf.
 26. Kessler JB, Roth AE. Don’t Take ‘No’ For An Answer: An Experiment With Actual Organ Donor Registrations. *NBER Working Paper No. 20378.* 2014.
 27. Newsday.com [Internet]. Long Island organ donations increase above pre-pandemic levels [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://www.newsday.com/news/health/organ-donation-long-island-tcezz1qm>.
 28. Unos.org [Internet]. Data and trends [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://unos.org/data/#Current>.
 29. Optn.transplant.hrsa.com [Internet]. National data [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>.
 30. Statista.com [Internet]. Rate of deceased organ donors in select countries in 2021 [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/406893/rate->

- of-organ-donation-by-deceased-donors-in-select-countries/.
31. *Papalois V, Streit S, Johnston-Webber C, Mah J, Prianas A, Wharton G et al.* Ten Lessons From the Spanish Model of Organ Donation and Transplantation. *Transpl Int.* 2023; 36: 11009. doi: 10.3389/ti.2023.11009. PMID: 37305337.
 32. Nationalacademies.org [Internet]. Beatriz Dominguez-Gil. Organ Donation and Transplantation: The Spanish Model [cited 2023 Nov 02]. Available from: <https://www.nationalacademies.org/documents/embed/link/LF2255DA3DD1C41C0A42D3BEF0989ACAEC3053A6A9B/file/D4C248800043DE6CB28C1FD262BFEC3EE0541E2F76E0?noSaveAs=1>.
 33. *Sterri AB, Regmi S, Harris J.* Ethical Solutions to the Problem of Organ Shortage. *Camb Q Healthc Ethics.* 2022; 31 (3): 297–309. doi: 10.1017/S0963180121000955. PMID: 35899548.
 34. *Rady MY, McGregor JL, Verheijde JL.* Mass media campaigns and organ donation: managing conflicting messages and interests. *Medicine, Health Care and Philosophy.* 2012; 15 (2): 229–241. doi: 10.1007/s11019-011-9359-3. PMID: 22020780.
 35. Donorstvo.org [Internet]. Донор органов – донор жизни. Donor organov – donor zhiznej [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://donorstvo.org/>.
 36. *Романов СВ.* Отношение населения к национальным программам трансплантации органов и органного донорства. *Социология медицины.* 2019; 18 (1): 21–23. *Romanov SV.* The attitude of population to national programs of transplantation of organs and organ donorship. *Sociology of medicine.* 2019; 18 (1): 21–23. doi: 10.18821/1728-2810-2019-18-1-21-23.
 37. *Bourdieu P, Wacquant LJD.* An Invitation to Reflexive Sociology. Chicago and London: University of Chicago Press, 1992.
 38. *Coleman JS.* Social capital in the creation of human capital. *The American Journal of Sociology.* 1988; 94: 95–120. doi: 10.1086/228943.
 39. *Putnam RD, Leonardi R, Nanetti RY.* Making democracy work: Civic tradition in modern Italy. New Jersey: Princeton University Press, 1991.
 40. *Schmeets H, Peters F.* The Impact of Social Capital on Organ Donation: Evidence from the Netherlands. *Soc Indic Res.* 2021; 157: 863–897. doi: 10.1007/s11205-021-02666-y.
 41. *Boylan AR, Loeck L, Machin LL.* From waste product to blood, brains and narratives: developing a pluralist sociology of contributions to health research. *Sociol Health Illn.* 2019; 41 (3): 585–600. doi: 10.1111/1467-9566.12715. PMID: 29493796.
 42. *Machin LL, Williams RA, Frith L.* Proposing a sociology of donation: The donation of body parts and products for art, education, research, or treatment. *Sociology Compass.* 2020; 14 (10): 1–16. doi: 10.1111/soc4.12826.
- Статья поступила в редакцию 05.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 05.11.2023*



ПАМЯТИ АКАДЕМИКА ЛЕОНИДА СЕМЕНОВИЧА БАРБАРАША

14 ноября 2023 года на 83-м году перестало биться сердце академика Леонида Семеновича Барбараша, известного ученого, легендарного кардиохирурга, заслуженного врача Российской Федерации, главного научного сотрудника Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово, основателя Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша.

Л.С. Барбараш родился в г. Бабушкин Московской области. По окончании в 1964 году лечебного факультета Кемеровского государственного медицинского института навсегда связал свою жизнь с г. Кемерово, посвятив всего себя без остатка кардиохирургии. С 1964-го по 1967 год работал врачом-хирургом Центральной больницы Кемеровского района. С 1967-го по 1969 год обучался в клинической ординатуре по специальности «хирургия» на базе КГМИ. С 1970-го по 1972 год – в аспирантуре кафедры сердечно-сосудистой хирургии (ЦОЛИУВ, г. Москва).

С 1973-го по 1976 год работал ассистентом кафедры факультетской хирургии КГМИ, с 1976-го по 1984 год – доцентом этой же кафедры, с 2000-го по 2007 год – заведующим кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМА. Л.С. Барбараш с первого дня основания в 1990 г. в качестве главного врача возглавлял МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», с 2000 года – научно-производственную проблемную лабораторию реконструктивной хирургии сердца и сосудов с клиникой СО РАМН, преобразованную в 2009 году в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, уже в качестве директора.

Леонида Семеновича Барбараша по праву называют отцом-основателем кардиологии Кузбасса. Благодаря Леониду Семеновичу спасены тысячи жизней. Под его руководством было создано первое в стране предприятие по производству биопротезов сердца и сосудов, проведена первая в регионе операция протезирования клапана сердца с использованием биопротеза.

Под руководством Л.С. Барбараша успешно разрабатывались и внедрялись в практику оказания высокотехнологичной медицинской помощи новые технологии лечения мультифокального атеросклероза, приобретенных пороков сердца, инновационные подходы в хирургии аорты. Начиная с 2013 года на базе НИИ КПССЗ выполнено 46 ортотопических трансплантаций сердца. Под непосредственным руководством Леонида Семеновича в НИИ КПССЗ СО РАМН формируется клиничко-экспериментальная база для научных исследований мирового уровня, развиваются как традиционные, так и новые перспективные научные направления: изучение закономерностей развития атеросклероза с позиций мультифокальности поражения, оценка ранних маркеров органических поражений (мозг, почки) при атеросклерозе и их мониторинг при проведении различных видов терапевтических и хирургических вмешательств; создание и разработка новых биоматериалов и биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии с использованием технологий тканевой инженерии.

Научные результаты получили широкое признание отечественных и зарубежных коллег. За уникальные разработки моделей биопротезов клапанов сердца и сосудов Л.С. Барбараш с коллективом удостоены Премии Правительства России «За достижения в области науки и техники» (2001 г.).

Более 30 лет Л.С. Барбараш посвятил развитию трансплантологии, хирургии и кардиологической службы региона. Кемеровский кардиологический диспансер с 2016 года носит имя своего основателя – академика Л.С. Барбараша.

Леонид Семенович был инициатором создания и президентом Некоммерческой организации «Кузбасский благотворительный фонд «Детское сердце».

По инициативе академика Леонида Семеновича Барбараша основана кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава России.

Тысячи выпускников Кемеровского медицинского университета с благодарностью вспоминают своего Учителя. Более 45 лет он передавал свои уникальные знания студентам, ординаторам, аспирантам и молодым специалистам.

Леонид Семенович – автор более 700 научных работ, в том числе 15 монографий и книг, среди которых: «Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы» (1995), «Очерки поведенческой психологии здоровья» (1995), «Биологические протезы артерий» (1996), «Хронобиологические аспекты кардиологии и кардиохирургии» (2001), «Инфаркт миокарда» (2001), а также более 70 изобретений и полезных моделей. Под его руководством защищено 14 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

Отличник здравоохранения (1989), заслуженный врач РФ (1996), лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники по итогам 2001 года, лауреат Национальной общественной премии им. Петра Великого (2002), награжден медалью «За заслуги перед Кузбассом» (2002). Заслуги Л.С. Барбараша отмечены высшей наградой Кемеровской области «Доблесть Кузбасса». В 2007 году за особые заслуги в области науки и практического здравоохранения награжден орденом Почета.

Светлая память об академике Леониде Семеновиче Барбараше, большом ученом, выдающемся кардиохирурге, навсегда сохранится в сердцах благодарных учеников, коллег, спасенных им пациентов.

Сотрудники ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» с главным редактором академиком С.В. Готье разделяют горечь невозможной утраты и выражают глубокие соболезнования родственникам и близким Леонида Семеновича.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в виде одного файла Microsoft Word (шрифт Times New Roman, 12 pt через 1,5 интервала), который необходимо направить в электронную редакцию в соответствии с указаниями на сайте журнала. <https://journal.transpl.ru>.

Схема построения статьи

1. Титульная страница

Должна быть представлена на русском и английском языках и соответствовать шаблону:

- **Название статьи**

Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом полностью соответствовать по смыслу русскоязычному названию.

- **Авторы статьи**

При написании авторов статьи инициалы имени и отчества указываются перед фамилией. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как в заграничном паспорте или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.

- **Название учреждения**

– Полное официальное название учреждения, город, страна. Наиболее полный список названий учреждений на русском и английском языках можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

– Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения.

- **Для корреспонденции**

Полностью указать фамилию, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, адрес (с почтовым индексом), телефон, факс, e-mail.

Пример титульной страницы

Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации

О.П. Шевченко^{1,2}, А.В. Аксенова¹, А.А. Улыбышева^{1,3}, Н.П. Можейко¹, Е.А. Никитина¹, В.И. Орлов¹, Е.А. Стаханова¹, А.О. Шевченко^{1,2}

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

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

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

Для корреспонденции:

Аксенова Александра Владимировна

Адрес:

Тел.:

E-mail:

Comparative analysis of diagnostic significance of biomarkers' panels in cardiac recipients in the long term period after transplantation

O.P. Shevchenko^{1,2}, A.V. Aksyonova¹, A.A. Ulybysheva^{1,3}, N.P. Mozheiko¹, E.A. Nikitina¹, V.I. Orlov¹, E.A. Stakhanova¹, A.O. Shevchenko^{1,2}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Corresponding author:

Aksyonova Alexandra Vladimirovna

Address:

Phone:

E-mail:

2. Реферат

К каждой статье должен быть приложен реферат на русском и английском языках. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Реферат должен полностью соответствовать содержанию работы. Англоязычная версия реферата статьи должна по смыслу и структуре соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка. Для перевода реферата не допускается использование электронных программ-переводчиков (например, Google Переводчик) без последующей редакции.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры без предварительного раскрытия.

Реферат **оригинальной статьи** должен содержать следующие разделы:

Цель (*Objective*),

Материалы и методы (*Materials and methods*),

Результаты (*Results*),

Заключение (*Conclusion*).

В реферате следует представить наиболее существенные результаты проведенных исследований.

Нельзя писать: «*Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...*».

Следует писать: «*Чувствительность составила ...% и ...%, $p =$, специфичность соответственно ...% и ...%, $p =$ ».*

3. Ключевые слова

В конце реферата должны быть приведены ключевые слова (*keywords*) на русском и английском языках. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings – MeSH. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

4. Указание о конфликте интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».

Данная информация приводится перед текстом статьи.

5. Текст статьи

Оригинальная статья должна включать следующие разделы:

- Введение
- Материалы и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение
- Список литературы

Обзорная статья должна содержать анализ литературы с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются порядковым номером в квадратных скобках: [1], [2, 5], [14–18] и **в списке литературы представляются по порядку упоминания в тексте независимо от языка ссылки**.

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены или дублированы в единицах **СИ**.

6. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставленном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на источники располагаются в порядке цитирования и приводятся на языке оригинала.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Если русскоязычный журнал имеет также название на английском языке, оно может быть указано в ссылке после транслитерированного названия. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта) и/или PMID (PubMed), его/их необходимо указать в конце ссылки.

В ссылках на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, вначале приводится русское, а затем английское название. Если статья не имеет английского названия, ссылка приводится вначале на русском языке, а затем в транслитерированном виде, начиная на той же строке. Транслитерацию рекомендуется выполнять на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

В ссылке на неанглоязычные статьи после выходных данных необходимо указать язык публикации и наличие резюме на английском языке, например: [In Russ, English abstract].

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; 18 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016; 18 (2): 6–26. [In Russ, English abstract] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*
Трапезникова МФ, Филиппцев ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.
3. *Статья из англоязычного журнала*
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.
4. *Англоязычная монография*
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
5. *Русскоязычная монография*
Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. М.: МИА (2008), 246.
6. *Диссертация (автореферат диссертации)*
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. Orlova OV. Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v progno-

zirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. М., 2009, 84.

7. *Ресурс в сети Internet*
Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Требования к таблицам и иллюстрациям

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Иллюстрации и рисунки должны быть представлены в электронном виде (формат JPEG или TIF с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб. Рисунок должен содержать все авторские обозначения – стрелки, цифры, указатели и пр. Подписи к рисункам должны быть представлены в отдельном файле с расширением *.doc. Сначала дается название, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Названия таблиц, иллюстраций и рисунков, а также объяснения к ним должны быть представлены на русском и английском языках.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова»,
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Articles should contain original information that has not been previously published and is not considered for publication in other editions. Fee for publication of manuscripts will not be charged.

The manuscript should be presented in Microsoft Word format A4, 1.5 spacing, and Times New Roman font size 12. Submit your article to the online submission system in accordance with the instructions on the journal's website <https://journal.transpl.ru>.

Structure of the article

The Title page should include:

- Initials (first name and patronymic) of the authors of the article should be specified before their respective last names.
- Full official name of the institution, city and country.
- If authors from different institutions participated in writing of the manuscript, it is necessary to correlate those with the names of the authors by adding a digital index uppercase after last name, and right before the name of the institution.

Information about the authors

For each author fully specify the last and the first name, patronymic and position in the relevant department/institution.

For correspondence

Fully specify the last and the first name, patronymic of the author, who will be holding correspondence, address (including postal code), telephone, fax number, e-mail.

Abstract

Each article must be accompanied by an abstract. The amount of text for the abstract of the original article should be of no more than 300 words, for a literature review, clinical observation – no more than 200 words. The abstract must fully comply with the content of the work. The abstract should not use abbreviations without prior expansion.

Abstract of *the original article* should contain the following sections: **Objective**, **Materials and methods**, **Results**, **Conclusion**. The abstract should present the most important results of the research.

Do not write: «*A comparative analysis of the sensitivity and specificity was conducted ...*»

Should write: «*The sensitivity was ... % and ...%, p = , specificity, respectively ...% and ...%, p =*».

Keywords

At the end of the abstract keywords must be given. To select the keywords a thesaurus of U.S. National Library of Medicine should be used – Medical Subject Headings (MeSH) at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Conflict of interest

The author should inform the editor about the factual or potential conflict of interest have included the information about such conflict into the respective section of an article.

If there is no conflict of interest, the author should say so in the form like the following: «Author declares unawareness of the conflict of interest».

This information is supposed to be placed before the article text.

Text of article

Original article should include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- References

Review article should include an analysis of the literature with the presentation of modern sources (mainly in the last 5 years).

Clinical observation should be well illustrated (to reflect the essence of the problem) and include discussion with the use of literature data.

References in the text are indicated by number in square brackets: [1], [2, 5], [14–18] and **in the references section are presented in order of their appearance in the text**. All values given in the article should be expressed or duplicated in **SI** units.

References

The author is solely responsible for the accuracy of the data included in the references section of the article. References to unpublished papers or papers in print works are not allowed.

References are presented on a separate page.

The names of journals can be contracted in accordance with an embodiment of reduction adopted by the specific journal.

If the article quoted has DOI (a digital object identifier) or/and PMID (Pub Med identifier) they must be specified after the description of the article. To compile descriptions in References section NLM bibliographic reference citation standard is used – U.S. National Lib-

rary of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

Requirements for tables and figures

Tables should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, convenient and simple to read. Table's data must comply

with the numbers in the text, but should not duplicate the information therein. Table references in the text are required.

Illustrations and drawings should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6 × 9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension *.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

Articles should be addressed to the Editor at:

Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs
Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs
1, Shchukinskaya ul., Moscow 123182, Russian Federation
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел. 8 (499) 193-87-62

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

На базе клинических отделений Центра организовано проведение циклов повышения квалификации продолжительностью 72 и 144 часа по следующим дополнительным профессиональным программам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту.
E-mail: dim_vel@mail.ru*

Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, новый корпус, 9-й этаж, ученый секретарь – д. м. н. Великий Дмитрий Алексеевич).

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2023 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ»

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

- И.Г. Ким, М.А. Лысенко, Н.Ф. Фролова, Л.Ю. Артюхина, Т.А. Бурулева, А.М. Никитина, В.Е. Виноградов, Е.В. Володина, В.И. Червинко, Е.В. Крюков, М.Л. Зубкин*
Опыт применения нейтрализующих моноклональных антител у реципиентов почечного трансплантата с COVID-19 № 1 (7–14)
- В.В. Боровик, И.И. Тилеубергенов, О.А. Герасимова, Д.А. Гранов*
К вопросу о показаниях к повторным трансплантациям печени № 1 (15–23)
- В.Л. Коробка, Р.В. Коробка, А.М. Шаповалов, М.Ю. Кострыкин, Е.С. Пак*
Оригинальная методика трансплантации поджелудочной железы в аспекте профилактики интраабдоминальных гнойных осложнений № 1 (24–30)
- В.С. Дайнеко, А.В. Осипов, О.Н. Резник, С.А. Платонов, М.А. Киселев, М.И. Сафоев, А.В. Святненко, И.В. Ульянкина, И.В. Логинов, Д.О. Кузьмин, В.Е. Савелло, В.Н. Кравчук, А.Е. Демко, Д.А. Кандыба, В.А. Мануковский*
Клинический случай этапного лечения комбинированных осложнений ортотопической трансплантации печени № 1 (31–37)
- С.В. Попов, И.Н. Орлов, Д.А. Сайдулаев, С.В. Садовников, Р.Г. Гусейнов, Ю.В. Кисиль, В.В. Перепелица, Е.В. Ломоносова, С.Ю. Яшева, Н.С. Буненков*
Родственная трансплантация почки – первый опыт в Клинической больнице Святителя Луки № 1 (38–42)
- Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина, Т.К. Исаев, П.Е. Медведев, О.С. Шевцов, Т.М. Клементьева*
Лапароскопическая резекция трансплантированной почки с опухолью и внутрипочечной реконструкцией мочевыводящих путей и реимплантацией мочеточника (клинический случай) № 1 (43–46)
- К.Г. Тайлер, Ш.Р. Галеев*
Трансплантация почки у пациентки с семейной средиземноморской лихорадкой, осложненной вторичным амилоидозом (клинический случай) № 1 (47–51)
- А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, Д.А. Макеев, И.В. Нестеренко, О.С. Журавель, Л.Р. Карапетян, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева*
Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде № 1 (52–61)
- Т.Ю. Шелехова, Е.Е. Ачкасов, И.А. Лазарева, Ю.А. Крумкачева, А.А. Сунгатулина, С.В. Готье*
Оценка качества жизни реципиентов органов по итогам проведения Первых Российских трансплантационных игр № 1 (62–67)
- В.Л. Коробка, В.Д. Пасечников, Р.В. Коробка, Е.С. Пак, А.М. Шаповалов, Д.В. Пасечников*
Неселективные β-блокаторы в первичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени № 1 (68–76)
- А.В. Шабунин, О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкарь, Е.И. Велиев, М.Г. Минина, П.А. Дроздов, И.В. Нестеренко, Д.А. Макеев, В.М. Севостьянов, О.С. Журавель, С.А. Астапович, Л.Р. Карапетян*
Комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата № 2 (8–14)
- С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, Д.А. Сайдулаев, С.В. Садовников, Ю.В. Кисиль, К.В. Сивак, Н.С. Буненков, В.В. Перепелица, А.С. Улитина, Т.А. Леявина*
Выбор метода лечения симптоматической инфравезикальной обструкции у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, перенесших трансплантацию почки № 2 (15–25)
- А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, Д.А. Макеев, И.В. Нестеренко, О.С. Журавель, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева*
Влияние элиминации вторичной тепловой ишемии на функцию почечного трансплантата: эксперимент и клиническое исследование № 2 (26–37)
- М.Т. Беков, И.В. Пашков, Н.П. Можейко, Р.А. Латыпов, Д.О. Олешкевич, К.С. Смирнов, Е.Ф. Шигаев, Я.С. Якунин, С.В. Готье*
Использование криотехнологий в трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса № 3 (31–37)
- 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. Коцяев*
Развитие реакции «трансплантат против хозяина» у реципиента печени. Клинические наблюдения и обзор литературы № 3 (38–49)
- Т.Ю. Шелехова, О.М. Цирульникова, И.А. Лазарева, О.Е. Гичкун, Е.Е. Задябина, А.А. Шитова*
Физическая реабилитация детей с трансплантированными органами № 3 (50–56)
- 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. Леявина*
Эффективность дистанционной ударно-волновой литотрипсии камней трансплантированной почки. Надежда или разочарование? № 3 (57–63)
- Д.А. Гранов, В.Н. Жуйков, И.И. Тилеубергенов, И.О. Руткин, А.А. Поликарпов, А.Р. Шералиев, М.В. Роздобара*
Случай успешной двухэтапной резекции трансплантата печени по методике ALPPS при прогрессировании гепатоцеллюлярного рака № 4 (8–16)

А.О. Шевченко, И.Ю. Тюняева, М.М. Лысенко, Н.Н. Колоскова, Д.А. Сайдулаев, С.И. Зубенко, Е.А. Вакурова, С.О. Шаранченко
Изменения показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов.... № 4 (17–21)

В.Л. Коробка, М.Ю. Кострыкин, М.В. Малеванный, О.В. Котов, Р.В. Коробка, Е.С. Пак, Ю.В. Хоронько, Н.Г. Сапронова, И.А. Суханов, Р.Ю. Хоронько
Лечение сосудистых осложнений после ортотопической трансплантации печени. Опыт регионального центра № 4 (22–31)

А.Х. Бабаджанов, З.Р. Хайбуллина, Э.К. Тургунбаев, Ш.У. Маткаримов
Оценка параметров системы гемостаза у реципиентов после родственной трансплантации правой доли печени № 4 (32–40)

М.Т. Беков, И.В. Паиков, Р.А. Латыпов, Д.О. Олешкевич, К.С. Смирнов, Я.С. Якунин, Н.А. Кузнецов, Т.С. Лобова, А.З. Гулуев, С.В. Готье
Применение тулиевого лазера в интервенционной бронхоскопии у реципиентов легких..... № 4 (41–45)

К.О. Сёмаи, Т.А. Джанбеков, М.М. Акбаров
Сосудистые осложнения после трансплантации печени – современные методы диагностики и лечения. Обзор мировой литературы № 4 (46–72)

Н.В. Шмарина, Н.В. Боровкова, Е.С. Столяревич, В.А. Васильева, Р.В. Сторожев, И.В. Дмитриев, А.Г. Балкаров, Е.Н. Паровичникова
Клинический случай длительного функционирования трансплантата почки без иммуносупрессивной терапии у реципиентки после трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток..... № 4 (73–79)

С.В. Попов, А.М. Есяян, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, Е.В. Ломоносова, В.В. Перепелица, О.А. Воробьева, А.В. Садовникова, Т.А. Лелявина
Клинический случай рецидива аГУС после аллогенной трансплантации трупной почки № 4 (80–85)

Н.А. Чичагова, Д.В. Гоголев, Д.О. Кузьмин, А.Н. Ананьев, А.А. Кутенков, А.А. Галкин, Т.Б. Капитульская, Д.Д. Федотова, И.В. Ульянкина, О.Н. Резник, С.Ф. Багненко
Миелоидная саркома трансплантата почки: клиническое наблюдение и актуальность междисциплинарного подхода в терапии и диагностике № 4 (86–95)

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, Д.В. Рябцев, А.К. Солодовникова, А.С. Епремян
Опыт применения чрескожного обхода правого желудочка в раннем периоде после имплантации системы левожелудочкового обхода (клиническое наблюдение и обзор литературы) № 1 (77–89)

Н.Н. Колоскова, Т.А. Халилулин, Д.В. Рябцев, В.Н. Попцов
Механическая поддержка кровообращения у детей: патофизиология педиатрического гемостаза и алгоритмы послеоперационного ведения № 1 (90–98)

А.В. Фомичев, В.Н. Попцов, Д.А. Сирота, М.О. Жульков, А.Г. Едемский, А.В. Протопопов, В.Е. Кливер, А.И. Скокова, А.М. Чернявский, Д.С. Хван, Х.А. Агаева
Среднесрочные и отдаленные результаты трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией..... № 1 (99–105)

А.С. Бучнев, А.П. Кулешов, О.Ю. Есипова, А.А. Дробышев, Н.В. Грудинин
Гемодинамическая оценка устройства генерации пульсирующего потока в системах обхода левого желудочка сердца № 1 (106–112)

В.Н. Попцов, В.В. Слободяник, Е.А. Спирина, Н.В. Петухов, А.К. Солодовникова, В.Ю. Воронков, А.А. Догонашева, А.А. Скокова
Чрескожный обход левого желудочка как метод краткосрочной механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца у пациентов с высокой предтрансплантационной легочной гипертензией (серия клинических наблюдений) № 2 (38–48)

М.О. Жульков, Д.А. Сирота, Д.С. Хван, А.Г. Макаев, Х.А. Агаева, И.С. Зыков, А.В. Фомичев, О.В. Повещенко, М.А. Суровцева, А.М. Чернявский
Бивентрикулярная механическая поддержка сердца. История и современное состояние проблемы № 2 (49–56)

К.С. Кирьяков, А.Р. Закирьянов, Т.А. Халилулин, Н.Ю. Захаревич, О.А. Поздняков, А.М. Гольц, Д.С. Иванов, А.А. Сухачев, В.М. Захаревич
Плевро-перикардальное окно как метод хирургической профилактики значимого перикардального выпота у пациентов после трансплантации сердца № 2 (57–62)

Д.А. Сирота, М.О. Жульков, А.Г. Макаев, Д.С. Хван, Д.В. Доронин, Х.А. Агаева, А.В. Фомичев, А.М. Чернявский
Клинический случай длительной механической поддержки кровообращения у пациента с бивентрикулярной сердечной недостаточностью после ножевого ранения сердца № 3 (64–67)

И.И. Муминов, Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Н.П. Можейко, С.А. Саховский, А.О. Шевченко
Опыт амбулаторного наблюдения реципиентов после трансплантации сердца в НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова..... № 3 (68–75)

В.Л. Коробка, М.Ю. Кострыкин, А.А. Дюжигов, В.Д. Шамханьянц, Д.К. Лобачев, О.В. Котов, А.А. Карташов, А.В. Сумин, М.В. Гуснай, А.И. Трапезникова, Е.А. Кудряшова, Р.В. Коробка
Пятилетний опыт трансплантации сердца в Ростовской области № 4 (96–101)

И.Ю. Иванов, В.С. Калмыков, В.К. Гребенник, И.К. Исмаил-заде, Г.И. Ишимухаметов, Я.А. Дьяченко, Н.С. Майстренко, В.И. Джум, О.А. Хатнюк
Случай успешной ортотопической ретрансплантации сердца у ребенка 11 лет № 4 (102–108)

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТочНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- А.А. Кондратенко, Л.И. Калюжная, Д.В. Товпеко, В.С. Шевелева, Р.И. Глушаков*
Биологические и функциональные свойства лиофилизированных форм тканеинженерных матриксов из пуповины человека № 1 (113–122)
- Д.В. Булгин, А.Л. Ковтун, И.В. Решетов, Е.Ю. Радомская*
Перспективы создания искусственных тканей и органов человека на основе метода трехмерной биопечати № 2 (63–81)
- Ю.Б. Басок, А.А. Кондратенко, Л.И. Калюжная, Е.А. Волкова, К.А. Воробьев, В.И. Севастьянов*
Децеллюляризованная строма пуповины в тканевой инженерии и регенеративной медицине: систематический обзор № 2 (82–98)
- А.Г. Федяков, Е.А. Немец, О.Н. Древаль, А.В. Горожанин, Л.А. Сиднева, З.Х. Плиева, М.А. Разин, Н.В. Перова, В.И. Севастьянов*
Искусственный нервный проводник для направленного роста периферических нервов (кадаверное исследование) № 2 (99–106)
- А.С. Пономарева, Н.В. Баранова, А.О. Никольская, Л.А. Кирсанова, Н.А. Онищенко, З.З. Гоникова, Г.Н. Бубенцова, Е.А. Волкова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*
Внутрибрюшинное введение клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы крысам с экспериментальным сахарным диабетом (предварительные результаты) № 2 (107–117)
- О.В. Ямскова, М.С. Краснов, Е.В. Сидорский, В.И. Лозинский*
Влияние белково-пептидного биорегулятора склеры, включенного в альбуминовый криогель, на состояние склеральной оболочки при модельном культивировании заднего отдела глаза № 2 (118–128)
- А.Д. Кириллова, Е.А. Немец, А.М. Григорьев, Л.А. Кирсанова, В.А. Рыжикова, Е.А. Волкова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*
Влияние трипсина на биохимические и функциональные свойства децеллюляризованного суставного хряща свиньи № 3 (76–86)
- Е.А. Немец, А.И. Хайруллина, В.Ю. Белов, В.А. Сургученко, В.Н. Василец, Е.А. Волкова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*
Способ уменьшения хирургической пористости протезов кровеносных сосудов малого диаметра № 3 (87–96)
- А.М. Григорьев, Ю.Б. Басок, А.Д. Белова, Н.П. Шмерко, А.М. Суббот, В.К. Кулакова, В.И. Лозинский, В.И. Севастьянов*
Биологические свойства макропористого криоструктурата на основе компонентов внеклеточного матрикса № 4 (109–120)
- А.Д. Белова, Ю.Б. Басок, А.М. Григорьев, Л.А. Кирсанова, Е.Г. Кузнецова, И.В. Вахрушев, А.В. Ковалев, К.Н. Ярыгин, В.И. Севастьянов*
Оценка действия мезенхимальных стромальных клеток из различных источников на пролиферацию хондроцитов человека № 4 (121–129)

ТРАНСПЛАНТОМИКА

- Д.А. Великий, М.А. Особливая, О.П. Шевченко*
Галектин-3 у реципиентов солидных органов: роль в развитии патологии трансплантата и перспективы применения № 2 (129–139)
- Р.М. Курабекова, О.В. Силина, О.М. Цирульникова, И.Е. Пашкова, О.Е. Гичкун, Г.А. Олефиренко, С.Ю. Олешкевич, А.Р. Монахов, О.П. Шевченко*
Прогностическая значимость гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста № 2 (140–147)
- С.О. Шарапченко, А.А. Мамедова, О.П. Шевченко*
Диагностический и терапевтический потенциал трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при трансплантации солидных органов: результаты последних исследований № 2 (148–157)
- А.Н. Шутко, О.А. Герасимова, Н.В. Марченко, И.И. Тилеубергенов*
Аналоги нейтрофильно-лимфоцитарного отношения циркулирующего пула стволовых и незрелых гемопозитических клеток для мониторинга состояния трансплантата печени № 3 (97–105)
- О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко, Д.А. Великий, О.Е. Гичкун, Е.С. Столяревич, Н.П. Можейко, Д.А. Сайдулаев, Р.М. Курабекова, Е.А. Вакурова, А.А. Мамедова, М.А. Особливая*
Диагностическая значимость TGF- $\beta 1$ у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки № 4 (130–138)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

- В.А. Степанов, О.Н. Ветчинникова*
Редкий случай острого деструктивного панкреатита у пациентки с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе: трудности диагностики и лечения № 4 (139–149)

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

- С.В. Готье, И.В. Пашков, В.К. Богданов, Д.О. Олешкевич, Д.М. Бондаренко, Н.П. Можейко, Н.С. Буненков, Н.В. Грудинин*
Ex vivo перфузия донорских легких с использованием разработанного раствора с последующей ортотопической левосторонней трансплантацией легкого (экспериментальное исследование) № 2 (158–166)

- Д.А. Альтман, О.М. Цирульникова, А.Е. Полторац, В.В. Пчельников, Б.Х. Сарсенбаев, А.С. Рыжих, И.Я. Бондаревский, Е.Г. Муравьева*
Случай успешной трансплантации печени от посмертного донора, находившегося на лечении программным гемодиализом на протяжении 10 лет № 2 (167–169)
- О.Ю. Есипова, В.К. Богданов, А.С. Есипов, А.П. Кулешов, А.С. Бучнев, Е.А. Волкова, А.А. Дробышев, Н.В. Грудинин*
Разработка нового малообъемного оксигенатора и создание гидродинамического стенда для ex vivo перфузии легких на мелких животных..... № 3 (106–112)
- А.В. Шабунин, М.Г. Минина, П.А. Дроздов, И.А. Милосердов, Д.А. Сайдулаев, В.М. Севостьянов, Э.А. Тенчурина*
Комплексное использование перфузионных технологий при трансплантации почек от донора с внегоспитальной остановкой кровообращения (клинический случай) № 3 (113–121)
- 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*
Хирургическая техника эксплантации работающего сердечно-легочного комплекса в эксперименте..... № 3 (122–128)
- А.Р. Таркова, И.С. Зыков, М.О. Жульков, А.В. Протопопов, Я.М. Смирнов, А.Г. Макаев, А.В. Гусева, Ф.Ю. Косимов, М.Н. Муртазалиев, А.Д. Лиманский, Д.А. Сирота, Е.Э. Кливер, В.Е. Кливер, А.М. Волков, А.М. Чернявский*
Нормотермическая аутоперфузия сердечно-легочного комплекса ex vivo: оценка функционального статуса и метаболизма № 4 (150–159)
- О.Н. Нефедова, Б.Э. Малюгин, С.А. Борзенко, М.Ю. Герасимов, Д.С. Островский, А.В. Шацких*
Оценка безопасности применения фемтосекундного лазера для выкраивания лимбальных трансплантатов роговицы..... № 4 (160–173)
- О.Н. Резник, А.О. Резник*
Социальные основы диалога о посмертном донорстве органов..... № 4 (174–180)

СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

- В.А. Рыжикова, Е.Г. Кузнецова, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, С.В. Курсаков, А.О. Никольская, В.И. Севастьянов*
Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермальной и инъекционной форм никотинамида..... № 2 (170–177)
- Д.А. Титов, М.Н. Соркомов, Д.М. Пурсанова, М.И. Федосейкина, С.И. Бабенко, Р.М. Муратов*
Репротезирование аортального клапана после ранее выполненного TAVI № 3 (129–138)

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 29.12.23.

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 ____