

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2024. Том XXVI. № 1

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

Главный редактор – С.В. Готье

(Москва, Россия), академик РАН, д. м. н.,
профессор (редактор раздела «Организация
трансплантологической помощи»)

Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко

(Москва, Россия), д. м. н., профессор
(редактор раздела «Трансплантомика»)

Ответственный секретарь – Е.А. Стаханова

(Москва, Россия), к. б. н.
E-mail: stahanova.ekaterina@mail.ru

Заведующая редакцией – Н.Ш. Бегмуродова

(Москва, Россия).
E-mail: edr.begmurodova@gmail.com

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) –
академик РАН, д. м. н., профессор

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

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

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

2024. Vol. XXVI. № 1

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

Editor-in-Chief – S.V. Gautier

(Moscow, Russia), MD, PhD, professor, member
of Russian Academy of Sciences (editor of the section
«Organization of transplant care»)

Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko

(Moscow, Russia), MD, PhD, professor
(editor of the section «Transplantomics»)

Scientific Editor – E.A. Stakhanova

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

Managing Editor – N.Sh. Begmurodova

(Moscow, Russia).
E-mail: edr.begmurodova@gmail.com

EDITORIAL COUNCIL

S.F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor, member of Russian Academy of Sciences

A.V. Vasiliev (Moscow, Russia) – PhD, professor,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

L.A. Gabbasova (Moscow, Russia) – MD, PhD

G. Danovich (Los Angeles, USA) – MD, PhD, professor

M.G. Itkin (Philadelphia, USA) – MD, professor

V.A. Porkhanov (Krasnodar, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

L.M. Roshal (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

G.T. Sukhih (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

V.A. Tkathuk (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. Цирульников (Москва, Россия) – д. м. н.
(редактор раздела «Клиническая трансплантология»)
А.О. Шевченко (Москва, Россия) – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (редактор раздела «Трансплантация сердца и вспомогательное кровообращение»)

Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» включен ВАК РФ в перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных работ

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

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

EDITORIAL BOARD

- C.A. Borzenok** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
A.V. Vatazin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
D.A. Granov (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
F. Delmonico (Boston, USA) – MD, professor
V.M. Zakharevich (Moscow, Russia) – MD, PhD
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>

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Создание искусственных органов и биологических систем: технологии будущего
С.В. Готье

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Кляскина: первые отдаленные результаты – опыт одного центра

Д.А. Гранов, И.И. Тилеубергенов, А.Р. Шералиев, В.Н. Жуйков, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко

Влияние начальной функции пересаженной почки на ближайшие и отдаленные результаты

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

Лечение ишемической болезни сердца у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на заместительной почечной терапии

Ю.В. Семенова, Б.Л. МIRONKOV, Я.Л. Поз

Клиническое течение асцитического синдрома и острое повреждение почек в условиях использования неселективных бета-блокаторов или эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода в целях первичной профилактики кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию

Р.В. Коробка, С.В. Готье, В.Д. Пасечников, Е.С. Пак, А.М. Шаповалов, Ю.В. Хоронько, Д.В. Пасечников, И.А. Поршеников

Изготовление стента с лекарственным покрытием эверолимусом из термопластического полиуретана и полилактида с применением технологии 3D-печати

М.Т. Беков, И.В. Пашиков, К.С. Смирнов, Я.С. Якунин, Д.Н. Шилкин, И.С. Чащин, Н.М. Иванова, О.М. Цирульников, С.В. Готье

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Стратегия превентивного применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации при трансплантации с ожидаемой экстремальной длительной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата

В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Е.А. Спирина, А.И. Скокова, А.К. Солодовникова, А.С. Игнаткина, А.А. Кузнецова, Г.Б. Гликин

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 Creation of artificial organs and biosystems: technologies of the future
S.V. Gautier

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

- 8 Liver transplantation for unresectable Klatskin tumor: first long-term outcomes – a single center experience
D.A. Granov, I.I. Tileubergenov, A.R. Sheraliev, V.N. Zhuikov, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko
- 20 Effect of delayed graft function on immediate and long-term kidney transplant outcomes
A.V. Shabunin, P.A. Drozdov, I.V. Nesterenko, D.A. Makeev, S.A. Astapovich, O.S. Zhuravel, L.R. Karapetyan
- 26 Treatment of ischemic heart disease in end-stage kidney disease patients on renal replacement therapy
Yu.V. Semenova, B.L. Mironkov, Ya.L. Poz
- 36 Clinical course of ascitic syndrome and acute kidney injury in the setting of nonselective beta-blockers or endoscopic variceal ligation for primary prevention of bleeding in cirrhotic patients awaiting liver transplantation
R.V. Korobka, S.V. Gautier, V.D. Pasechnikov, E.S. Pak, A.M. Shapovalov, Yu.V. Khoronko, D.V. Pasechnikov, I.A. Porshennikov
- 47 Fabrication of a 3D printed everolimus-eluting stent made of thermoplastic polyurethane and polylactide
M.T. Bekov, I.V. Pashkov, K.S. Smirnov, Ya.S. Yakunin, D.N. Shilkin, I.S. Chashchin, N.M. Ivanova, O.M. Tsurulnikova, S.V. Gautier

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

- 55 Strategy for prophylactic application of peripheral va-ecmo in transplantation involving expected extremely prolonged ischemia time
V.N. Poptsov, V.M. Zakharevich, E.A. Spirina, A.I. Skokova, A.K. Solodovnikova, A.S. Ignatkina, A.A. Kuznetsova, G.B. Glinkin

Первый опыт имплантации искусственного желудочка сердца HeartMate III у детей после хирургической коррекции сложных врожденных пороков сердца

К.В. Шаталов, М.В. Махалин, М.А. Чупина, Е.З. Голухова

Механические устройства поддержки кровообращения для пациентов с малыми антропометрическими показателями

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

Комплексная неинвазивная оценка функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Н.Н. Колоскова, А.Г. Эйюбова, А.О. Шевченко

Возможности внутрисосудистых методов визуализации в диагностике васкулопатии трансплантированного сердца.

Обзор литературы

А.Ю. Колесников, А.А. Арнт, Н.А. Кочергин

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Получение и оценка суспензии эндотелиальных клеток роговицы человека, выделенных из глаз доноров-трупов, для трансплантации в эксперименте *ex vivo*

Д.С. Островский, С.А. Борзенко, Б.Э. Малюгин, О.П. Антонова, М.Х. Хубецова, Т.З. Керимов

Наноматериалы на основе наночастиц оксида церия для регенерации ран: обзор литературы

Е.В. Силина, Н.Е. Мантурова, А.Г. Ерохина, Е.А. Шатохина, В.А. Ступин

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Частота интрадиализной гипотензии при использовании безацетатной гемодиализации у реципиентов сердечного трансплантата с острым почечным повреждением

А.Г. Строков, Я.Л. Поз

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

Неконтролируемые доноры органов с внегоспитальной остановкой кровообращения. Обзор литературы

М.Г. Минина, П.А. Дроздов, В.М. Севостьянов, Э.А. Тенчурина, А.А. Невредимов, П.А. Давыдов, О.В. Шацкова

67 Implantation of HeartMate III ventricular assist devices in children after surgical treatment of complex congenital heart defect: first experience

K.V. Shatalov, M.V. Makhalin, M.A. Chupina, E.Z. Goluhova

78 Mechanical circulatory support devices for patients with small anthropometric indicators

O.Yu. Esipova, A.S. Esipov, A.P. Kuleshov, N.V. Grudin

88 Comprehensive non-invasive evaluation of the functional status of patients with chronic heart failure

N.N. Koloskova, A.G. Eyyubova, A.O. Shevchenko

97 Capabilities of intravascular imaging techniques in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: Literature review

A.Yu. Kolesnikov, A.A. Arnt, N.A. Kochergin

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

103 Preparation and evaluation of a suspension of human corneal endothelial cells isolated from the eyes of cadaveric donors for transplantation in an *ex vivo* experiment

D.S. Ostrovsky, S.A. Borzenok, B.E. Malyugin, O.P. Antonova, M.Kh. Khubetsova, T.Z. Kerimov

113 Nanomaterials based on cerium oxide nanoparticles for wound regeneration: a literature review

E.V. Silina, N.E. Manturova, A.G. Erokhina, E.A. Shatokhina, V.A. Stupin

RENAL REPLACEMENT THERAPY

125 Incidence of intradialytic hypotension in heart transplant recipients with acute kidney injury treated by acetate-free hemodiafiltration

A.G. Strokov, Ya.L. Poz

ORGAN DONATION

130 Uncontrolled organ donation after out-of-hospital cardiac arrest. Literature review

M.G. Minina, P.A. Drozdov, V.M. Sevostyanov, E.A. Tenchurina, A.A. Nevredimov, P.A. Davydov, O.V. Shatskova

Разработка экспериментальной методики ортотопической трансплантации левого легкого на модели кролика

В.К. Богданов, И.В. Пашков, Я.С. Якунин, Е.А. Стаханова, А.З. оглы Гулуев, А.П. Кулешов, О.Ю. Есипова, Н.В. Грудинин

Донорство органов после эвтаназии.
Обзор и критика зарубежной практики

О.Н. Резник

Правовое регулирование работы «костных» банков в Российской Федерации

И.А. Кирилова

Донорство легких после остановки кровообращения. Проблемы и возможности. Обзор литературы

И.В. Пашков, М.Г. Минина, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов

СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Структурная эволюция механических моделей искусственных клапанов сердца (обзор)

М.А. Лепилин, А.В. Богачев-Прокофьев, М.О. Жульков, Д.С. Хван, Д.А. Сирота, А.Г. Макаев, А.В. Протопопов, А.С. Гренадеров, Х.А. Агаева, А.М. Чернявский

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

140 Development of an experimental technique for orthotopic left lung transplantation in a rabbit model

V.K. Bogdanov, I.V. Pashkov, Ya.S. Yakunin, E.A. Stakhanova, A.Z. Guluev, A.P. Kuleshov, O.Yu. Esipova, N.V. Grudinin

149 Organ donation after euthanasia. Review and criticism of foreign practice

O.N. Reznik

160 Legal regulation of bone banks in the Russian Federation

I.A. Kirilova

171 Lung donation after cardiac arrest. Challenges and opportunities. Literature review

I.V. Pashkov, M.G. Minina, N.V. Grudinin, V.K. Bogdanov

RELATED DISCIPLINES

178 Structural evolution of mechanical heart valves (review)

M.A. Lepilin, A.V. Bogachev-Prokophiev, M.O. Zhulkov, D.S. Khvan, D.A. Sirota, A.G. Makaev, A.V. Protopopov, A.S. Grenadyorov, Kh.A. Agaeva, A.M. Chernyavskiy

INFORMATION

191 Instructions to authors

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

СОЗДАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ: ТЕХНОЛОГИИ БУДУЩЕГО

CREATION OF ARTIFICIAL ORGANS AND BIOSYSTEMS: TECHNOLOGIES OF THE FUTURE

Глубокоуважаемые коллеги!

13–14 февраля 2024 года в Москве состоялся второй Форум будущих технологий, обеспечивающий представление передовых научных решений и технологических достижений. Форум будущих технологий проводится в рамках Десятилетия науки и технологий в России, объявленного с 2022 года Указом Президента Российской Федерации Владимира Путина, при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии наук.

Трансплантация органов сегодня – совокупность передовых высоких технологий сбережения жизни при терминальных стадиях заболеваний. Высокий уровень фундаментальных и прикладных научных исследований в этой области, их направленность на создание конечного продукта – искусственных и биологически синтезированных органов, а также высокотехнологичного оборудования – являются значимым вкладом в укрепление технологического, в том числе биомедицинского, суверенитета Российской Федерации. Перспективы развития трансплантологии в настоящее время предполагают создание портативных и полнофункциональных имплантируемых биологических систем и технических устройств, замещающих функции солидных органов человека. Разработка и внедрение инновационных технологий реабилитации и сохранения донорских органов вне тела человека (*ex vivo*) создают дополнительные возможности для увеличения числа трансплантаций, улучшения клинических результатов. Отдельное направление – разработка способов достижения активного долголетия исходно обреченных пациентов.

В мире до сих пор не представлена имплантируемая система вспомогательного кровообращения для детей с учетом возрастных и антропометрических особенностей растущего организма. В России в настоящее время завершаются опытно-конст-



Dear colleagues,

On February 13–14, 2024, stakeholders from far and wide gathered in Moscow for the second Future Technologies Forum. The event presented cutting-edge scientific solutions and technological advances. The Forum is held within the framework of the Decade of Science and Technology in Russia (DSTR). The DSTR program was launched in 2022 by the President of the Russian Federation, Vladimir Putin, with support from the Russian Ministry of Health and the Russian Academy of Sciences.

Today, organ transplantation represents a set of advanced high technologies that save lives in end-stage diseases. The high level of fundamental and applied scientific research in this field, their focus on creating the final product – artificial and bioengineered organs, and high-tech equipment – are a major leap towards strengthening Russia's technological and biomedical sovereignty. Prospects for development in transplantology nowadays involve the creation of portable and fully functional implantable biosystems and technical devices that replace human solid organs. Development and implementation of innovative technologies for rehabilitation and preservation of donor organs outside the human body (*ex vivo*) create additional opportunities for more transplants and better clinical outcomes. A separate direction is the development of ways to achieve active longevity in patients with end-stage conditions.

The world still does not have an implantable ventricular assist device for children, considering the age and anthropometric features of a growing body. In Russia, developmental work is currently being completed and preliminary preclinical trials have begun for an axial pump system (a left ventricular assist device) for patients with small anthropometric parameters, which will help children with incurable cardiovascular diseases.

рукторские работы и начаты предварительные доклинические испытания системы осевого насоса для пациентов с малыми антропометрическими параметрами – искусственного левого желудочка сердца, что позволит помочь детям с incurable заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Перспективы развития трансплантологии предполагают создание систем длительной пресервации, транспортировки и реабилитации донорских органов, разработку уникальных аналогичных систем для педиатрических пациентов, совершенствование методов вспомогательного кровообращения, развитие и внедрение компактных имплантируемых устройств, которые могли бы стать эффективной альтернативой солидным органам человека.

Современная иммуносупрессивная терапия обеспечивает долгосрочную выживаемость пересаженных органов после операции. Альтернативой стандартной иммуносупрессивной терапии являются клеточные биотехнологии, позволяющие замещать иммуносупрессивный эффект протокольной иммуносупрессии без риска развития отторжения и тяжелых побочных эффектов.

Практическую ценность представляют результаты исследования биологических образцов доноров костного мозга, полученные с использованием оригинальной технологии и разработанной платформы, полностью совместимые с международными базами данных о донорах костного мозга. Эволюционирование трансплантационных клеточных технологий в рамках гематологической службы России обеспечит прорыв в развитии клинической медицины в целом.

Форум будущих технологий – ключевое мероприятие для представления передовых научных решений и технологий, которое является чрезвычайно значимым, стратегически необходимым и перспективным событием для отечественной медицины в целом. Достижения в области трансплантологии и искусственных органов занимают достойное место среди прорывных разработок, обеспечивающих развитие и продвижение всей медицинской отрасли на передовой уровень и сбережение населения Российской Федерации.

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

Prospects for the development of transplantology involve the creation of systems for long-term preservation, transportation and rehabilitation of donor organs, development of unique similar systems for pediatric patients, improvement of assisted circulation methods, development and implementation of miniaturized implantable devices that could become an effective alternative to solid human organs.

Modern immunosuppressive therapy ensures long-term organ survival after transplantation. An alternative to standard immunosuppressive therapy is cell biotechnology, which allows replacing the immunosuppressive effect without the risk of developing organ rejection and severe adverse effects.

Of practical value are the results of the study of biological samples of bone marrow donors, obtained using original technology and a developed platform. These results are fully compatible with international bone marrow donor databases. Evolution of transplantation cell technologies within hematology departments in Russia will provide a breakthrough in the development of clinical medicine as a whole.

The Future Technologies Forum is a key event for presentation of advanced scientific solutions and technologies. It is an extremely significant, strategically necessary, and promising event for Russia's healthcare industry as a whole. Achievements in the field of transplantology and artificial organs occupy pride of place among the breakthroughs that are developing and advancing the entire healthcare industry to a state-of-the-art level and saving the lives of the population in the Russian Federation.

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-8-19

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ОПУХОЛИ КЛАЦКИНА: ПЕРВЫЕ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ — ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Д.А. Гранов, И.И. Тилеубергенов, А.Р. Шералиев, В.Н. Жуйков, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко

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

Цель: продемонстрировать первые отдаленные результаты лечения нерезектабельной гиллюсной холангиокарциномы (ГХК) после применения комбинированной неоадьювантной терапии с последующей трансплантацией печени (ТП). **Материалы и методы.** С 2017-го по 2023 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» в протокол лечения нерезектабельной ГХК было включено 10 пациентов. Комбинированное неоадьювантное лечение включало эндобилиарную фотодинамическую терапию (ФДТ), регионарную химиотерапию (ХТ) и системную полихимиотерапию (ПХТ). Каждый метод применялся минимум трижды в течение 4–6 месяцев. Пациенты вносились в лист ожидания ТП при снижении опухолевого маркера СА19-9, отсутствии радиологических признаков прогрессии заболевания и без признаков острого холангита. Реципиентам перед ТП проводилась диагностическая лапароскопия для исключения канцероматоза и оценка регионарных лимфоузлов со срочным морфологическим исследованием. При отсутствии внепеченочного распространения опухоли выполнялась ТП от посмертного донора по классической методике с паракавальной и гепатодуоденальной лимфодиссекцией, билиодигестивным анастомозом на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Операция выполнена шести пациентам. Возраст пациентов колебался от 40 до 55 лет (средний – 46,3). Среднее время от начала лечения до ТП составило 9,1 мес. (от 6 до 14). Средний уровень СА19-9 на момент выполнения ТП составил 66,5 МЕ/мл (от 8 до 212). **Результаты.** После комбинированного неоадьювантного лечения удалось добиться нормализации маркера СА19-9 у четырех пациентов и снижения в 3–4 раза у двух пациентов. Радиологическая оценка расценена как стабилизация заболевания у пяти пациентов, у одного – частичный ответ. У четырех пациентов из 10 отмечено прогрессирование заболевания. На текущее время один из 6 пациентов жив (срок наблюдения 34 мес.). Медиана (Ме) общей выживаемости – 28 мес.; Ме общей выживаемости после ТП – 22,2 мес.; Ме выживаемости до прогрессирования – 27 мес. В ходе отдаленного наблюдения за пациентами после ТП у трех пациентов из шести отмечено прогрессирование заболевания: имплантационный метастаз (n = 2) на сроках наблюдения 25 и 27 мес. (выполнена метастазэктомия), канцероматоз (n = 1) на сроках наблюдения 20 мес. **Заключение.** Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Клацкина эффективна при использовании комбинированного неоадьювантного лечения и отсутствия острого холангита. Однако применение эндобилиарных манипуляций (смена дренажей, ФДТ) является фактором риска развития имплантационных метастазов.

Ключевые слова: опухоль Клацкина, гиллюсная холангиокарцинома, трансплантация печени, фотодинамическая терапия, регионарная химиотерапия.

Для корреспонденции: Шералиев Аслан Рахимджонович. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (950) 026-80-74. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

Corresponding author: Aslan Sheraliev. Address: 70, Leninskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (950) 026-80-74. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

LIVER TRANSPLANTATION FOR UNRESECTABLE KLATSKIN TUMOR: FIRST LONG-TERM OUTCOMES — A SINGLE CENTER EXPERIENCE

D.A. Granov, I.I. Tileubergenov, A.R. Sheraliev, V.N. Zhuikov, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko

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

Objective: to demonstrate the first long-term outcomes of treatment of unresectable hilar cholangiocarcinoma (HCCA) after combined neoadjuvant therapy followed by liver transplantation (LT). **Materials and methods.** From 2017 to 2023, at the Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, 10 patients were included in the treatment protocol for unresectable HCCA. Combined neoadjuvant therapy included endobiliary photodynamic therapy (EPDT), regional chemotherapy (RCT) and systemic polychemotherapy (SPCT). Each modality was applied at least three times over a period of four to six months. Patients were placed on the LT waitlist when tumor marker CA19-9 reduced, there was no radiological evidence of disease progression, and there was no evidence of acute cholangitis. Before LT, the recipients underwent diagnostic laparoscopy to exclude carcinomatosis and also evaluation of regional lymph nodes with urgent morphologic examination. In the absence of extrahepatic tumor spread, LT from a deceased donor was performed according to the classical technique with paracaval and hepatoduodenal lymph node dissection, biliodigestive anastomosis using the Roux-en-Y procedure. The operation was performed in six patients. Patient age ranged from 40 to 55 years (mean, 46.3). The mean time from start of treatment to LT was 9.1 months (range 6 to 14). The mean CA19-9 level at the time of LT was 66.5 IU/mL (8 to 212). **Results.** After combined neoadjuvant treatment, the CA19-9 marker normalized in four patients and there was a 3–4-fold decrease in two patients. Radiological evaluation indicated stable disease in five patients, and a partial response in one. Disease progression was noted in four out of 10 patients. Currently, one of the 6 patients is alive with a follow-up of 34 months. Median (Me) overall survival is 28 months; Me overall survival after LT is 22.2 months; Me survival before progression is 27 months. During long-term follow-up of patients after LT, three patients out of six had disease progression: implantation metastasis (n = 2) at 25 and 27 months follow-up (metastasectomy was performed), carcinomatosis (n = 1) at 20 months follow-up. **Conclusion.** LT for unresectable Klatskin tumor is effective when combined neoadjuvant treatment is used and there is no acute cholangitis. However, the use of endobiliary manipulations (drainage change, EPDT) are risk factors for the development of implantation metastasis.

Keywords: Klatskin tumor, hilar cholangiocarcinoma, liver transplantation, photodynamic therapy, regional chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Гиллюсная (перихилиарная) холангиокарцинома (ГХК), или же опухоль Клацкина, – злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желчных протоков, локализуется выше впадения пузырного протока и до уровня отхождения сегментарных желчных протоков. Заболевание манифестирует проявлением механической желтухи, как правило, на поздних стадиях, что приводит к несвоевременной диагностике и низкой выживаемости. Наилучшие результаты демонстрирует радикальное хирургическое вмешательство при резекции желчных протоков с достижением «отрицательного» хирургического края (R0), резекции печени с лимфодиссекцией. Однако, по данным ряда исследований, резектабельность при гиллюсной холангиокарциноме составляет около 30–50%, 5-летняя выживаемость при условии выполнения R0 резекции и отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет не более 43–67%, а у пациентов с метастазами в лимфатические узлы – 15–22% [1–5]. Частота рецидивов в течение 5 лет достигает 70% [6].

Кроме того, в 50% случаев после радикального хирургического вмешательства возникает местный рецидив, а в 30–40% случаев – отдаленное метастазирование опухоли [7]. Использование неoadъювантной терапии (химиотерапия, химиолучевая терапия) до выполнения резекции может увеличить достижения негативного хирургического края, однако убедительных доказательств преимуществ с учетом послеоперационных рисков не получено [8–10].

Таким образом, следует признать, что в настоящий момент резекция считается предпочтительным вариантом лечения при технической возможности ее выполнения, однако она осуществима лишь для узкой группы пациентов, а онкологические результаты все еще остаются неудовлетворительными. Большинство пациентов на момент обращения уже имеет нерезектабельные формы Bismuth–Corlette тип IV, IIIa, IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены) и/или наличием абдоминальной лимфаденопатии. Такое распространение опухоли не позволяет выполнить радикальное оперативное вмешательство

(резекция печени в различных объемах). Для данной категории пациентов терапия сводится к применению паллиативных методов лечения и их комбинаций: системной полихимиотерапии (ПХТ), регионарной ХТ, фотодинамической терапии (ФДТ), брахитерапии/дистанционной или стереотаксической лучевой терапии. В курации таких пациентов неотъемлемой частью лечения является адекватное дренирование билиарного дерева и контроль холангита с регулярным бактериологическим исследованием желчи ввиду высокого риска развития септических состояний. В отдельных случаях при должном подходе на фоне паллиативного лечения удается достигнуть стабилизации заболевания путем снижения биологической активности опухоли (снижение онкомаркера СА19-9).

В данной ситуации трансплантация печени (ТП) может быть рассмотрена как радикальный вариант лечения пациентов с неоперабельными формами ГХК за счет полного удаления опухолевой ткани и органа целиком с потенциальными макроскопически не визуализируемыми микрометастазами и субстратом для возникновения рецидива. Однако анализ имеющихся исследований показывает, что наилучшие результаты применения ТП при опухоли Клацкина могут быть

достигнуты лишь при строгом отборе пациентов в сочетании с применением неоадьювантного лечения [11]. К примеру, более поздние публикации протокола лечения клиники Мейо демонстрируют 5-летнюю выживаемость – 72% [12]. Таким образом, комбинация неоадьювантной терапии с последующей ТП при нерезектабельных формах опухоли Клацкина является весьма перспективной лечебной опцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2017-го по 2023 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» в разработанный протокол (рис. 1) лечения нерезектабельной ГХК с последующим выполнением трансплантации печени (ТП) было включено 10 пациентов (табл.).

Критерием нерезектабельности являлось поражение сегментарных желчных протоков – Bismuth–Corlette тип IV либо IIIa, IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены). Клиническая стадия заболевания была установлена на основании данных компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), прямой холангиографии.

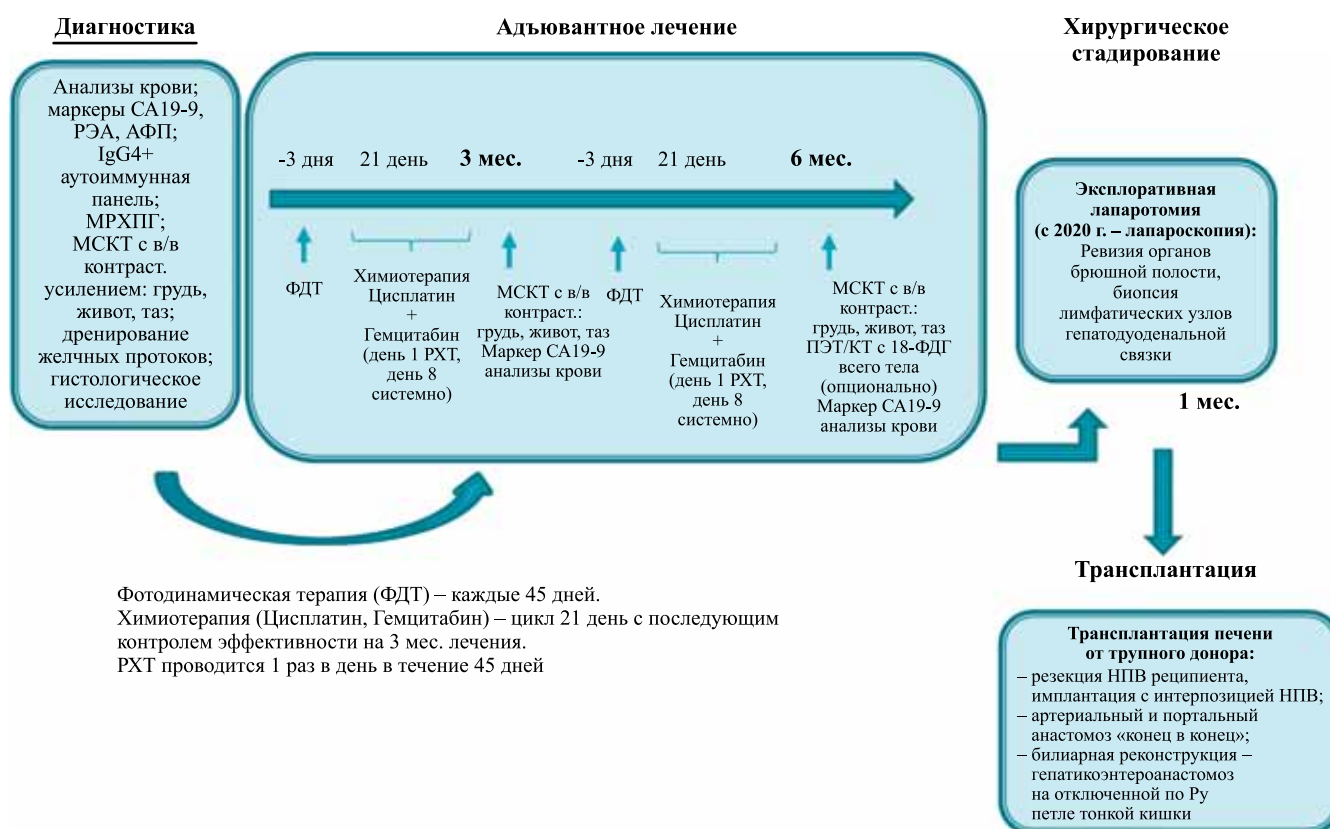


Рис. 1. Краткое описание разработанного в РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова мультидисциплинарного протокола лечения нерезектабельной опухоли Клацкина с последующей трансплантацией печени

Fig. 1. Brief description of the multidisciplinary protocol for treatment of unresectable Klatskin tumor with subsequent liver transplantation, developed at the Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

Рассматривались пациенты с размером опухоли не более 5 см и локализацией выше пузырного протока. Радиологическими методами исследования были исключены отдаленные метастазы. Во всех случаях обязательными являлись гистологическое подтверждение путем внутрипротоковой щипковой биопсии, оценка уровня СА19-9 (в период отсутствия активного холангита) до начала лечения, регулярное бактериологическое исследование желчи и проведение соответствующей антибактериальной терапии. В качестве неоадьювантного лечения применялась комбинация эндобилиарной ФДТ, регионарной ХТ и системной ПХТ.

Каждый из методов применялся как минимум трижды в течение 3–8 месяцев с радиологической оценкой и определением уровня СА19-9 с целью контроля роста и биологической активности опухоли. Пациенты были внесены в лист ожидания на ТП только при снижении онкомаркера, отсутствии радиологических признаков прогрессии заболевания и без острого холангита. С целью контроля метаболической активности опухоли и исключения внепеченочного распространения выполнялась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела с 18-ФДГ. Перед выполнением ТП потенциальному реципиенту выполнялась лапароскопическая ревизия брюшной полости на предмет канцероматоза и оценка лимфоузлов печеночно-двенадцатиперстной связки с иссечением подозрительной ткани для морфологического исследования. При гистологическом подтверждении внепеченочного распространения ТП

не выполнялась. В ином случае производилась ТП по классической методике с паракавальной и гепатодуоденальной лимфодиссекцией, билиодигестивным анастомозом на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Производилось удаление всех подозрительных (увеличенных/плотных) лимфоузлов в области гепатодуоденальной связки, чревного ствола, аорты и нижней полой вены, что, согласно классификации Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC), соответствует анатомическим группам 5, 7, 8a, 8p, 9, 12a, 12b, 12p.

В протокол комбинированного неоадьювантного лечения изначально включены 10 пациентов. ТП выполнена 6 пациентам – 2 женщинам и 4 мужчинам. Возраст пациентов колебался от 40 до 55 лет (средний – 46,3). Среднее время от начала лечения до трансплантации составило 9,1 мес. (от 6 до 14). Средний уровень СА19-9 на момент выполнения ОТП составил 66,5 МЕ/мл (от 8 до 212). В раннем послеоперационном периоде применялся стандартный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии (такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон) с последующей конверсией с такролимуса на ингибитор m-TOR (эверолимус) через месяц.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Несмотря на проведение неоадьювантной терапии, у трех пациентов отмечено повышение уровня маркера СА19-9 более чем в два раза в среднем за четыре месяца. У двух из них отмечена прогрессия заболевания по данным КТ по критерию RECIST.

Таблица

Результаты лечения с динамикой онкомаркера, ответом по RECIST и показателями выживаемости для всех пациентов, включенных в разработанный протокол

Treatment outcomes with tumor marker dynamics, RECIST and survival rates for all patients included in the developed protocol

Пациент	Возраст (лет)	Количество ФДТ	Количество РХТ	Количество ПХТ	СА19-9 до лечения	СА19-9 после лечения/на момент ТП	Ответ по RECIST	Время до прогрессирования/ТП	Выживаемость после ТП	Выживаемость от начала лечения
1	49	7	11	8	986	8	CR	ТП через 14 мес.	36 мес.	50 мес.
2	40	4	4	5	754	24	SD	ТП через 8 мес.	35 мес.	43 мес.
3	37	4	4	4	337	754	SD	Канцероматоз при диагностической лапароскопии	–	11 мес.
4	56	2	2	3	3416	7256	PD	Прогрессия через 4 мес.	–	7 мес.
5	55	4	3	5	864	212	SD	ТП через 6 мес.	28 мес.	34 мес.
6	46	5	6	6	789	1456	PD	Прогрессия через 5 мес.	–	8 мес.
7	42	3	3	4	62	3,3	SD	ТП через 8 мес.	1 мес.	9 мес.
8	37	3	3	4	515	150	SD	ТП через 7 мес.	22 мес.	28 мес.
9	55	2	2	1	420	2	SD	ТП через 12 мес.	4 мес.	16 мес.
10	34	1	1	1	474	19	SD	Канцероматоз при диагностической лапароскопии	–	7 мес.

У остальных двух пациентов выявлен канцероматоз при диагностической лапароскопии перед запланированной ТП, что послужило причиной для исключения из листа ожидания ТП. На фоне применения комбинации методов (ФДТ, РХТ, системная ПХТ) в качестве неоадьювантного лечения удалось добиться нормализации маркера СА19-9 у четырех пациентов и снижения уровня онкомаркера в 3–4 раза у двух пациентов. При выполнении диагностической лапароскопии и биопсии лимфатических узлов гепатодуоденальной связки у всех пациентов со снижением уровня опухолевого маркера СА19-9 метастазов не выявлено, что позволило выполнить им ТП (табл.).

В ходе наблюдения за пациентами анализированы такие показатели, как общая выживаемость (OS) – от момента начала неоадьювантного лечения до времени наступления смерти в посттрансплантационном периоде; общая выживаемость после трансплантации (OS после ТП); выживаемость до прогрессирования заболевания после трансплантации печени (PFS после ТП).

При анализе общей выживаемости от момента неоадьювантного лечения, а также после перенесенной ТП на текущее время из 6 пациентов жив один сроком наблюдения 34 мес. Медиана общей выживаемости составила 28 мес. (рис. 2).

Медиана общей выживаемости после ТП составила 22,2 мес. (рис. 3).

После ТП у трех пациентов из шести отмечено прогрессирование заболевания (рис. 4): у двух пациентов в виде имплантационного метастаза на сроках наблюдения 25 и 27 мес., у одного пациента – канце-

роматоз на сроках 20 мес. наблюдения. Медиана выживаемости до прогрессирования составила 27 мес.

Два пациента с признаками имплантационного метастаза (правое подреберье, передняя брюшная стенка) были в дальнейшем оперированы (метастаз-эктоми). Подробное описание клинических случаев представлено ниже.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент Д., 55 лет. В ноябре 2020 г. заболевание манифестировало механической желтухой – выполнена процедура наружно-внутреннего дренирования желчных протоков. Желтуха купирована. По результатам обследований диагностирована нерезектабельная гиллюзная холангиокарцинома. Опухолевый маркер СА19-9 до начала лечения 864 МЕ/мл. Выполнена холангиография, внутрипротоковая щипковая биопсия. По данным холангиографии, опухоль вовлекает правый и левый печеночные протоки, что соответствовало Bismuth–Corlette, тип IV. Выполнена гистологическая верификация опухоли: умеренно-дифференцированная аденокарцинома желчного протока. Учитывая отсутствие признаков отдаленного метастазирования и поражения лимфатических узлов, пациент расценен как кандидат на потенциальную трансплантацию печени, включен в лист ожидания. Проведено неоадьювантное лечение согласно разработанному нами протоколу лечения. Пациент суммарно получил 4 процедуры ФДТ, 3 цикла регионарной химиотерапии и 5 циклов системной ПХТ. После предварительного интраоперационного стадирования, через 6 месяцев от момента включе-

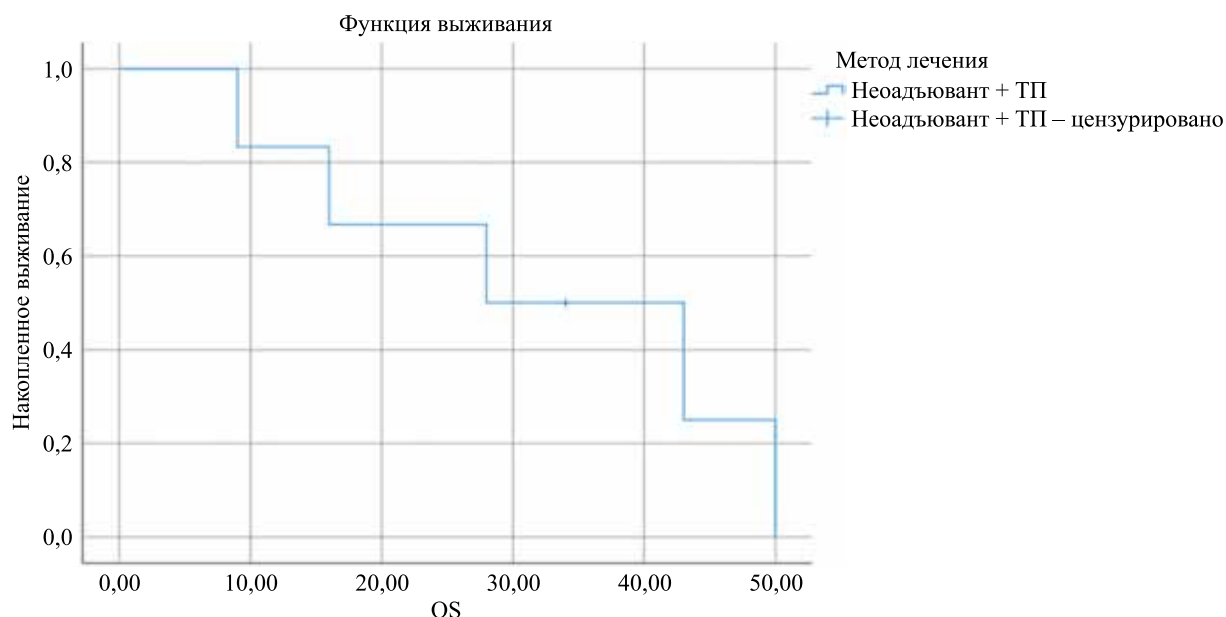


Рис. 2. График общей выживаемости пациентов от момента начала неоадьювантного лечения до времени наступления смерти в посттрансплантационном периоде

Fig. 2. Overall survival from start of neoadjuvant treatment to time of death in the post-transplant period

ния в лист ожидания, в мае 2021 г. пациенту выполнена ТП от посмертного донора. На момент операции установлено снижение опухолевого маркера СА19-9 в 4 раза (212 МЕ/мл). Через месяц после ОТП отмечена клиничко-лабораторная картина отторжения трансплантата. Выполнена трепан-биопсия печени под УЗ-контролем. Гистологическое заключение: холестаз, отторжение печеночного трансплантата. По данным биохимических анализов крови от 29.06.2021 отмечено повышение уровня общего

билирубина сыворотки крови (181,5 мкмоль/л), повышение в динамике АЛТ – 1630 ед/л, АСТ – 736 ед/л, ЛДГ – 426 ед/л, ЩФ – 225 ед/л. Произведена коррекция иммуносупрессивной терапии (конверсия с эверолимуса на такролимус), пульс-терапия метилпреднизолоном без значимой коррекции биохимических показателей трансплантата. Проведено 5 сеансов высокообъемного плазмообмена с положительной динамикой – купированием признаков отторжения трансплантата. Учитывая основное заболевание

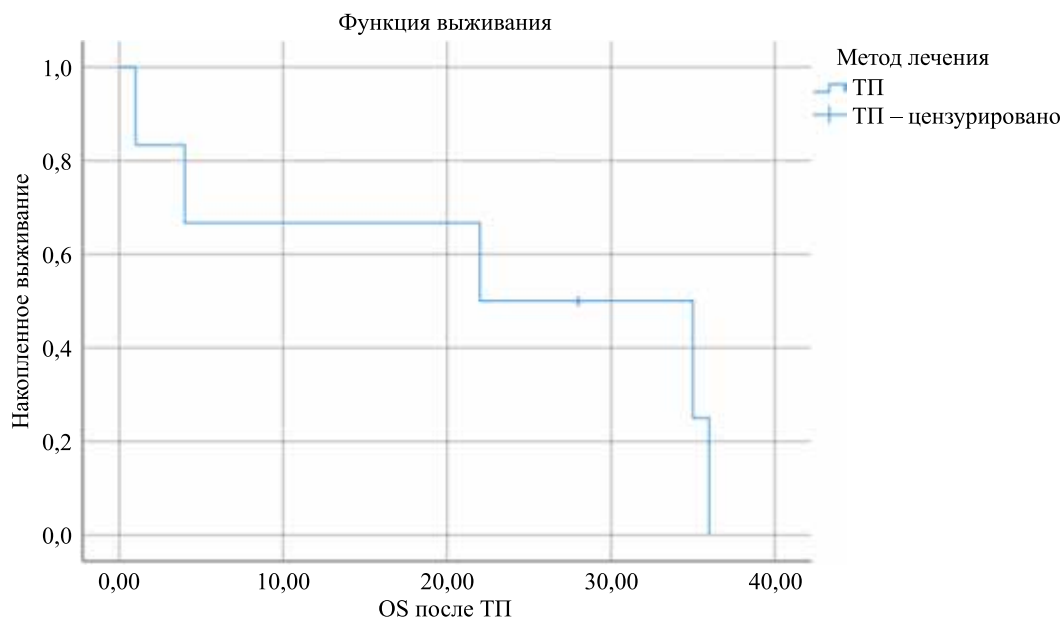


Рис. 3. График общей выживаемости пациентов после трансплантации

Fig. 3. Overall survival (OS) after transplantation

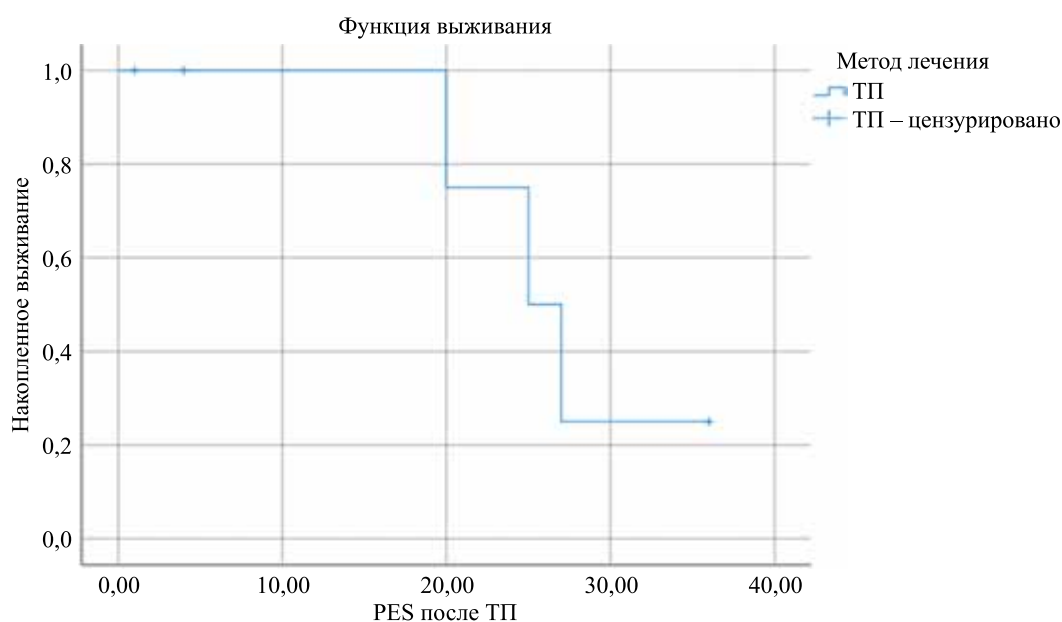


Рис 4. График выживаемости до наступления прогрессирования заболевания

Fig. 4. Progression-free survival (PFS)

пациента, иммуносупрессия дополнена препаратом ингибитором *m*-TOR (эверолимус). Через 25 месяцев наблюдения после ОТП при очередном визите в клинику отмечена элевация опухолевого маркера СА19-9 (с 38 до 199 МЕ/мл). Выполнено ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ 07.07.2023 г. Заключение: метаболическое активное уплотнение в 7-м межреберье справа, очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в печени на уровне данного новообразования SUV 4,7, размеры 22 × 19 × 21 мм (рис. 5). Находка расценена как имплантационный метастаз глиозной холангиокарциномы в области ранее выполненного до ТП чрескожного холангиодренирования.

Пациенту выполнено (30.08.2023 г.) оперативное вмешательство в объеме: иссечение метастатического поражения межреберных мышц передней стенки грудной клетки справа, диафрагмы, краевая атипичная резекция печени, дренирование правой плевральной полости по Бюллау (рис. 6). Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое исследование послеоперационного материала: метастаз низкодифференцированной аденокарциномы в подкожную жировую клетчатку и поперечно-полосатую мышечную ткань. Фрагменты ткани печени с выраженными артериальными изменениями без убедительных признаков опухолевого роста. Учитывая радикальность выполненного оперативного вмешательства, отсутствие

распространения опухоли в печень, принято решение не проводить системную химиотерапию и лучевую терапию. Пациент продолжает наблюдаться. Показатели опухолевых маркеров от 13.11.2023 г. в пределах нормальных значений (СА19-9 23,7 МЕ/мл, РЭА 7,3 нг/мл).

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Я., 40 лет. В феврале 2017 г. заболевание манифестировало с проявлением механической желтухи, лихорадки, острого холангита. Выполнено чрескожное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. После дополнительного обследования по результатам компьютерной томогра-

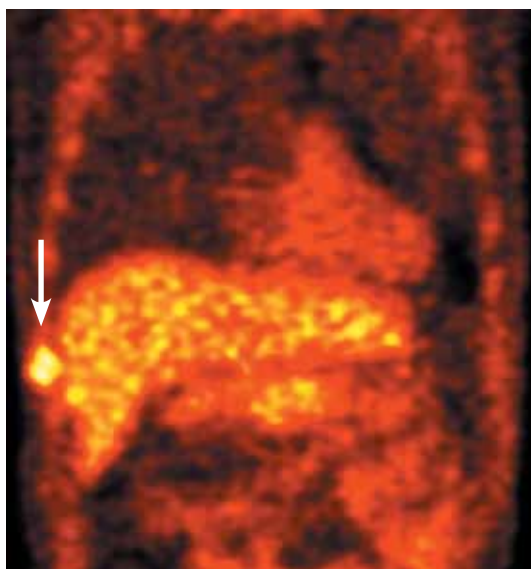
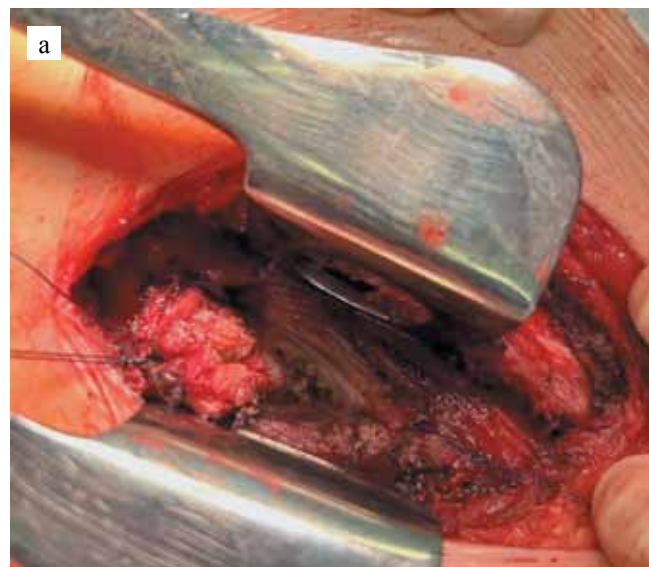


Рис. 5. Снимок ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ через 25 месяцев после ТП (исследование от 07.07.2023 г.). На компьютерной томограмме метастатический очаг с активным накоплением радиофармпрепарата (отмечен белой стрелкой)

Fig. 5. Whole body 18F-FDG PET/CT imaging at 25 months of LT (study dated July 7, 2023). The CT scan shows a metastatic focus with active accumulation of radiopharmaceuticals (marked with a white arrow)



б



Рис. 6. Интраоперационная фотография: а – опухолевый узел взят на держалку; б – фотография макропрепарата удаленного метастаза

Fig. 6. Intraoperative photograph: a – the tumor node is taken on a holder; б – macroscopic specimen of the removed metastasis

фии, магнитно-резонансной томографии выявлено опухолевое образование в воротах печени 30×40 мм.

В марте 2018 г. после купирования инфекционно-воспалительного процесса и механической желтухи предпринято оперативное лечение, выполнена эксплоративная лапаротомия, в ходе которой опухолевый процесс расценен как нерезектабельный – инвазия собственной печеночной артерии, Bismuth–Corlette, тип IV. Выполнена биопсия. Гистологическое заключение: высокодифференцированная аденокарцинома панкреато-билиарного типа. Учитывая нерезектабельность опухоли, отсутствие отдаленных метастазов и поражения регионарных лимфатических узлов, пациент включен в лист ожидания трансплантации печени. Уровень опухолевого маркера СА19-9 на момент начала лечения составил 754 МЕ/мл. Пациент получил неоадьювантное лечение согласно разработанному нами протоколу. Больному суммарно проведено 4 процедуры ФДТ, 4 цикла регионарной химиотерапии и 5 циклов системной полихимиотерапии. Через 8 месяцев от момента включения в лист ожидания, в феврале 2020 г., пациенту выполнена ТП от посмертного донора. На момент выполнения операции достигнута нормализация опухолевого маркера СА19-9 (24 МЕ/мл). В послеоперационном периоде осложнений не отмечено, пациент регулярно наблюдался в клинике. Через 27 месяцев после ТП в ходе очередного визита по данным компьютерной томографии выявлено новообразование на передней брюшной стенке справа в проекции послеоперационного рубца размерами $51 \times 56 \times 75$ мм, с инвазией мышц передней брюшной стенки на всю толщину, 10-го ребра, капсулы S6 печени на протяжении 10 мм, с вовлечением восходящего отдела ободочной кишки (рис. 7).

Выполнена операция 27.05.2022 г. в объеме: удаление опухоли передней брюшной стенки, резекция 10-го, 11-го ребер справа, краевая атипичная резекция печени, правосторонняя гемиколэктомия, реконструкция передней брюшной стенки с пластикой биологическим имплантатом Permacol (рис. 8). Удаленный опухолевый конгломерат представлен на рис. 9.

Гистологическое исследование удаленной опухоли: умеренно дифференцированная аденокарцинома без признаков dMMR/MSI-H. Позитивная реакция в опухоли на PMS2, MLH1, MSH2, MSH6. В послеоперационном периоде после заживления раны пациент получил 3 цикла системной полихимиотерапии по схеме GemCis. Через 4 месяца после метастазэктомии пациент умер от острого нарушения мозгового кровообращения, без признаков прогрессирования по данным аутопсии. Общая выживаемость после ОТП составила 35 мес., а с момента неоадьювантного лечения – 43 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация печени как лечебная опция для пациентов с ГХК предпринималась в более ранний период времени (1980–1990 гг.), и несмотря на разумное потенциальное преимущество в виде радикального удаления пораженного органа с достижением «отрицательного» края резекции, ее результаты оставляли желать лучшего. На заре попыток решения данной проблемы клиники, выполнявшие ТП при ГХК, сообщали о 3-летней выживаемости около 30% [11]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что одна только ТП не улучшает долгосрочные результаты лечения. Более того, необходимость

а



б

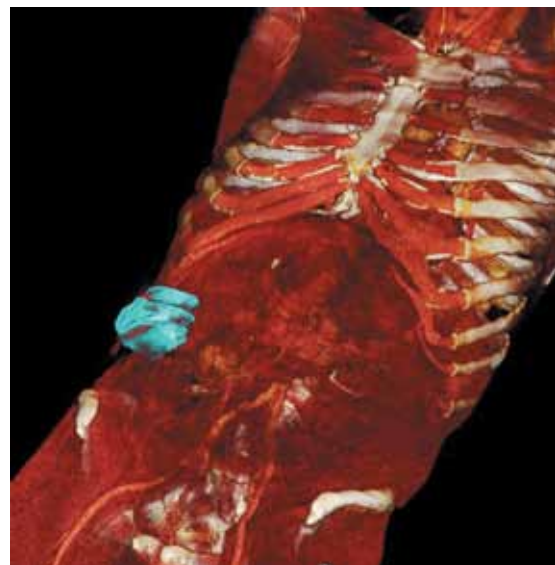


Рис. 7. Предоперационная 3D-реконструкция снимков компьютерной томографии опухоли с оценкой инвазии глубоких тканей и структур (бирюзовый цвет)

Fig. 7. Preoperative 3D-reconstruction of CT tumor images with assessment of invasion of deep tissues and structures (turquoise)

иммуносупрессии, как известно, увеличивает риск опухолевого прогрессирования и может приводить к быстрой гибели пациента. Однако тщательный анализ накопленных материалов выявил, что когорта пациентов с «отрицательными» краями резекции и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах имела гораздо лучшие показатели выживаемости. Кроме того, небольшая группа пациентов в клинике Мейо, получавших только химиолучевую

терапию без последующего хирургического лечения, имела 22% 5-летнюю выживаемость [13]. Неудовлетворительные результаты стандартных методов лечения ГХК и успехи отдельных исследований явились причиной активного применения комбинированных методов лечения. Учитывая данные об эффективности химиолучевой терапии для ГХК и преимущественном прогрессировании заболевания в виде локального рецидива, а не отдаленного метастазирования, группа трансплантологов штата Небраска впервые разработала стратегию неоадьювантной брахитерапии в высоких дозах в комбинации с химиотерапией

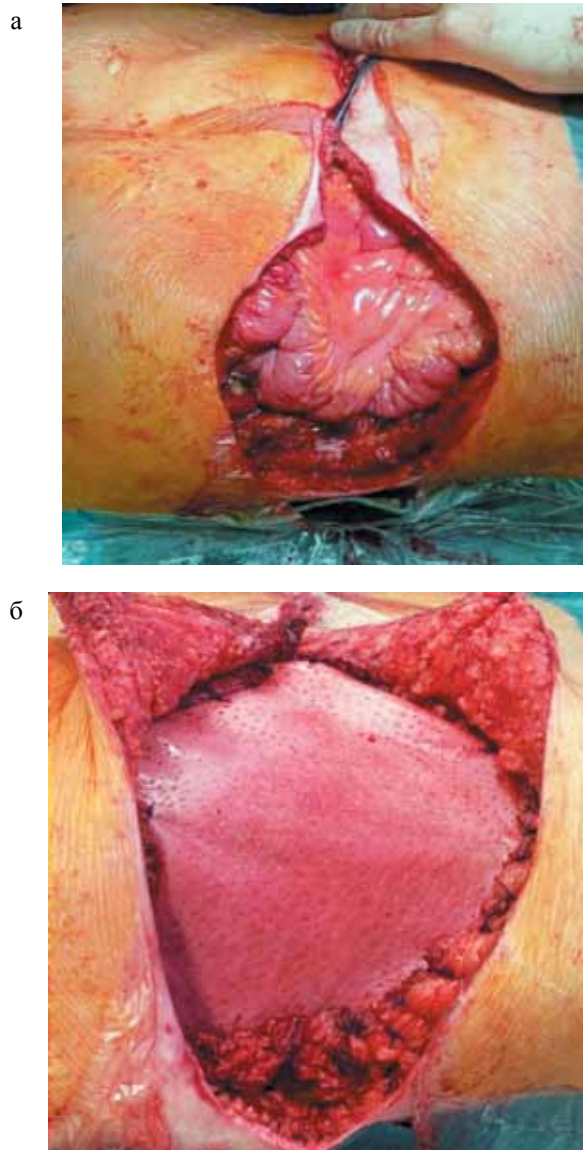


Рис. 8. Фотография после удаления опухоли: а – имеется дефект передней брюшной стенки; б – фотография после восстановления дефекта передней брюшной стенки биологическим имплантатом Permacol. Синтетический материал пришит одиночными узловыми швами к краям мышц и апоневроза передней брюшной стенки

Fig. 8. Photograph after tumor removal: а – there is a defect in the anterior abdominal wall; б – photograph after repair of the anterior abdominal wall defect with biological implant Permacol. The synthetic material is sewn using single interrupted sutures to the edges of the muscles and anterior abdominal aponeurosis

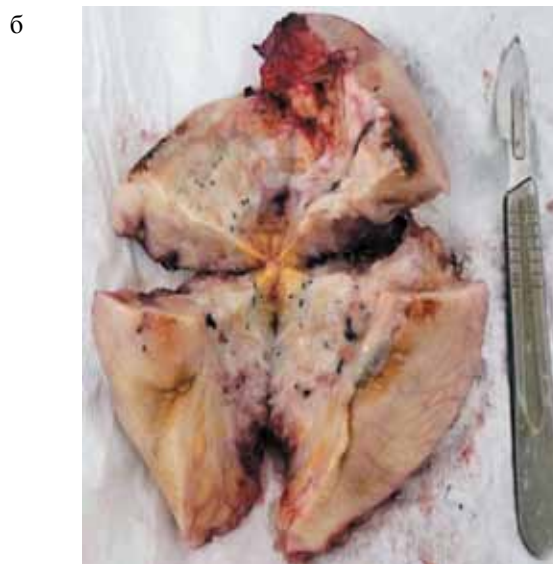


Рис. 9. Фотография удаленной опухоли: а – общий вид удаленной опухоли с резецированными структурами: передняя брюшная стенка, ребро, сегмент толстой кишки; б – вид опухоли передней брюшной стенки после разреза

Fig. 9. Photograph of removed tumor: а – general view of the removed tumor with resected structures: anterior abdominal wall, rib, colon segment; б – view of the anterior abdominal tumor after incision

5-фторурацилом (5-ФУ) и последующей ТП [12, 14]. Применение брахитерапии в высоких дозах увеличивало частоту билиарных, инфекционных и сосудистых осложнений. Но все же ранние результаты были многообещающими в отношении уменьшения местных рецидивов. В дальнейшем клиника Мейо приняла эту концепцию, разработав аналогичный протокол неoadъювантной терапии с последующей трансплантацией печени в 1993 году. Протокол объединил преимущества лучевой терапии, химиотерапии, ТП при тщательном отборе пациентов с локализованной, неоперабельной ГХК. Предварительные результаты для 11 пациентов, о которых сообщалось в 2000 году, были обнадеживающими, а обновление в 2004 году сообщило о 82% 5-летней выживаемости у 28 пациентов [7]. Однако по мере увеличения выборки пациентов выживаемость составила 72% [12].

К сожалению, отечественный опыт ТП при ГХК носит крайне ограниченный характер, судя по отсутствию значимого объема публикаций. Лечение технически нерезектабельной ГХК относится к разряду паллиативного, а его результаты и прогноз мало отличаются от таковых при диссеминированном процессе и, как правило, обусловлены быстро прогрессирующей билиарной обструкцией и холангитом. Первостепенной задачей в курации таких пациентов является билиарная декомпрессия с целью купирования признаков механической желтухи и гнойного холангита [15]. Методом выбора билиарной декомпрессии для данной категории пациентов является чрескожно-чреспеченочная холангиостомия ввиду неосуществимости ретроградного дренирования более чем в половине случаев при стриктурах проксимальных внепеченочных желчных протоков [16].

Стандартом противоопухолевого лечения нерезектабельной ГХК, как и для любой формы неоперабельного местнораспространенного или метастатического холангиоцеллюлярного рака, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, является системная полихимиотерапия по схеме GemCis (гемцитабин/цисплатин) или GemCap (гемцитабин/капецитабин), а также проведение стереотаксической прецизионной конформной химиолучевой терапии с фторпиримидинами [17, 18] либо иные варианты химиотерапии и лучевой терапии в зависимости от соматического статуса пациента, индивидуальной непереносимости и развивающихся осложнений.

При этом, согласно объединенной статистике эффективности данных методов лечения всех неоперабельных злокачественных новообразований билиарных структур, медиана общей выживаемости составляет 8–10 месяцев [19]. Одни из лучших результатов, достигнутых применением химиолучевой терапии, демонстрируют 4-летнюю выживаемость 30% [20].

Относительно новым прогрессивным способом лечения нерезектабельной ГХК является эндобилиарная фотодинамическая терапия (ФДТ). Эффективность ФДТ в сочетании с билиарной декомпрессией подтверждается многочисленными исследованиями, в некоторых из них разница в продолжительности жизни была пятикратной [15, 21–25].

Обладая достаточно широким опытом в гепатобилиарной хирургии и в онкологии в целом, а также непосредственно в терапии ГХК в частности, мы старались использовать весь имеющийся арсенал возможностей применительно к данной патологии. Как и у большинства коллег, для билиарной декомпрессии нами активно выполняется чрескожно-чреспеченочное холангиодренирование с обязательной оценкой бактериологической флоры желчи и проведением антибактериальной терапии согласно чувствительности. Наличие чрескожно-чреспеченочных дренажей в билиарном дереве у пациентов с ГХК подразумевает относительную простоту доставки излучателя ФДТ к зоне поражения и возможность многократного повторения процедуры, что подтверждает наш собственный опыт [15, 16].

Идеологическим сходством всемирно известного протокола клиники Мейо и разработанного нами протокола лечения является остановка опухолевого роста, снижение биологической активности опухоли до момента радикального лечения. В наше неoadъювантное лечение включена ФДТ, и отсутствует лучевая терапия (ЛТ). Безусловно, эффективность ЛТ при нерезектабельной опухоли Клацкина не подлежит сомнению, однако, как признают сами авторы, выполнение дистанционной лучевой и внутрипротоковой брахитерапии нередко сопровождается тяжелыми холангитами, билиарными абсцессами, сепсисом и сосудистыми осложнениями [7, 12], что, на наш взгляд, объясняется выраженным разрастанием соединительной ткани и формированием грубых рубцовых структур в гепатодуоденальной связке. Это не может не влиять на интраоперационную прецизионность диссекции анатомических структур и формирования анастомозов, что существенно может затруднить выполнение сосудистой реконструкции во время проведения трансплантации печени. Так, после проведенного нами комбинированного неoadъювантного лечения сосудистых и билиарных осложнений в послеоперационном периоде не возникало. Однако необходимо признать, что многократные эндобилиарные вмешательства (необходимость смены дренажей, многократные процедуры ФДТ) являются факторами риска развития имплантационных метастазов. Так, в нашем исследовании у двух пациентов в отдаленном периоде наблюдения возникли имплантационные метастазы в проекции ранее установленных билиарных дренажей. Необходимость соблюдения баланса между приносимой

пользой и возможными осложнениями заставляет оставлять вопрос применения ЛТ/брахитерапии открытым. Вероятнее всего, применение симультанного дренирования желчных протоков и брахитерапии на первых этапах неoadъювантного лечения может уменьшить вероятность возникновения имплантационных метастазов [26]. В отношении химиотерапии, на наш взгляд, помимо применения системной ПХТ осуществление трансартериальной химиоинфузии (ТАХИ) позволяет создать высокую концентрацию химиопрепарата в ограниченной анатомической области, увеличивая тем самым цитостатический эффект, и снизить общую токсичность. Помимо этого, прямое ангиографическое исследование позволяет наглядно оценить степень вовлеченности в опухолевый процесс сосудистых структур. Чередование системной ПХТ и ТАХИ с проведением сеансов эндобилиарной ФДТ, на наш взгляд, представляется наиболее оптимальным вариантом неoadъювантной терапии с учетом полученного снижения биологической активности опухоли, отсутствия увеличения рисков билиарных и сосудистых осложнений в посттрансплантационном периоде.

Дополнительным преимуществом неoadъювантного протокола является «испытание временем», поскольку у когорты пациентов с агрессивной биологией опухоли возникает прогрессия заболевания, несмотря на проводимое лечение [27]. В таких случаях ТП не показана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на собственном и зарубежном опыте, мы пришли к выводу, что показания к ТП и ее успех при нерезектабельной опухоли Клацкина определяются тщательным отбором пациентов согласно жестким критериям включения и исключения, эффективностью комбинированных методов лечения в течение не менее 3–4 месяцев путем снижения биологической и метаболической активности опухоли, уменьшения размеров, а также оценкой метастатического поражения лимфатических узлов, оценкой внепеченочного распространения и контролем острого холангита.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 121040200134-6).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014 Feb; 3 (1): 18–34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05. PMID: 24696835; PMCID: PMC3955000.
2. Molina V, Sampson J, Ferrer J, Sanchez-Cabus S, Calatayud D, Pavel MC et al. Klatskin Tumor: Diagnosis, Preoperative Evaluation and Surgical Considerations. *Cir Esp.* 2015 Nov; 93 (9): 552–60. ISSN 2173-5077. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2015.07.002>.
3. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg.* 2013 Jul; 258 (1): 129–140.
4. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2001 Oct; 234 (4): 507–517; discussion 517-9.
5. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Allen PJ, Besselink MG, Blumgart LH, Busch OR et al. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *J Am Coll Surg.* 2015 Dec; 221 (6): 1041–1049. ISSN 1072-7515. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005>.
6. Руммо ОО, Щерба АЕ, Авдей ЕЛ, Федорук АМ, Дзядзько АМ, Ефимов ДЮ. Оценка эффективности различных способов хирургического лечения опухолей ворот печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18 (2): 43–49. Rummo OO, Shcherba AE, Avdei EL, Fedoruk AM, Dzyadzkio AM, Efimov DYU. Evaluation of Different Methods Efficiency of Surgical Treatment in Patients with Liver Hilus Tumors of Surgical Treatment in Patients with Liver Hilus Tumors. *Annals of surgical hepatology.* 2013; 18 (2): 43–49. [In Russ, English abstract].
7. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2004 Oct; 10 (10 Suppl 2): S65–S68. doi: 10.1002/lt.20266. PMID: 15382214.
8. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM et al. SWOG S0809: a phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 20; 33 (24): 2617–2622.
9. Turgeon MK, Maithel SK. Cholangiocarcinoma: a site-specific update on the current state of surgical management and multi-modality therapy. *Chin Clin Oncol.* 2020 Feb; 9 (1): 4.
10. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakamura H et al. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2009 Aug; 13 (8): 1470–1479.
11. Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2004 Feb; 239 (2): 265–271. doi: 10.1097/01.sla.0000108702.45715.81. PMID: 14745336; PMCID: PMC1356221.

12. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int*. 2010 Jul; 23 (7): 692–697. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01108.x. Epub 2010 May 20. PMID: 20497401.
13. Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, Buskirk SJ. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Nov 1; 39 (4): 929–935. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00299-x. PMID: 9369143.
14. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer*. 2003 Oct 15; 98 (8): 1689–1700. doi: 10.1002/cncr.11699. PMID: 14534886.
15. Гранов ДА, Шаповал СВ, Гапбаров АЧ, Моисеенко АВ. Комбинация методов регионарной терапии в лечении неоперабельной опухоли Клатскина. *Высокотехнологическая медицина*. 2020; 4: 8–16. Granov DA, Shapoval SV, Gapparov AC, Moiseenko AV. Combination of regional therapy methods in the treatment of inoperable klatskin tumor. *High-tech medicine*. 2020; 4: 8–16.
16. Гранов ДА, Поликарпов АА, Таразов ПГ, Тимергалин ИВ, Полысалов ВН. Опухоль Клатскина, осложненная механической желтухой и холангитом, в реальной практике: нерезектабельная опухоль или incurable patient? *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020; 179 (4): 9–16. Granov DA, Polikarpov AA, Tarazov PG, Timergalin IV, Polysalov VN. Klatskin tumor complicated by obstructive jaundice and cholangitis in real practice: unresectable tumor or incurable patient? *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020; 179 (4): 9–16. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-4-9-16>.
17. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19 (5): 541–565. doi: 10.6004/jncn.2021.0022.
18. Бредер ВВ, Базин ИС, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. *Злокачественные опухоли*. 2021; 10 (3s2-1): 470–486. Breder VV, Bazin IS, Kosyrev VYu, Ledinev EV. Prakticheskiye rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu biliarnogo raka. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskiye rekomendatsii [Practical recommendations for biliary cancer medication. Malignant tumors: Practical recommendations]*. 2021; 10: 470–486. [In Russ]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-26.
19. Бредер ВВ. Рак желчевыводящей системы. *Практическая онкология*. 2012; 13 (4): 269–275. Breder VV. Cancer of the biliary system. *Practical Oncology*. 2012; 13 (4): 269–275. [in Russ].
20. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol*. 2011 May; 99 (2): 120–123. ISSN 0167-8140. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.016>.
21. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruhl J, Mansmann U, Huster D et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003 Nov; 125 (5): 1355–1363. doi: 10.1016/j.gastro.2003.07.015. PMID: 14598251.
22. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov; 100 (11): 2426–2430. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x. PMID: 16279895.
23. Lee TY, Cheon YK, Shim CS, Cho YD. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 21; 18 (39): 5589–5594. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5589. PMID: 23112552; PMCID: PMC3482646.
24. Wagner A, Kiesslich T, Neureiter D, Friesenbichler P, Puspoeck A, Denzer UW et al. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. *Photochem Photobiol Sci*. 2013 Jun; 12 (6): 1065–1073. doi: 10.1039/c3pp25425a. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23558738.
25. Долгушин БИ, Сергеева ОН, Францев ДЮ, Кукушкин АВ, Панов ВО, Виришке ЭР и др. Внутриворотниковая фотодинамическая терапия при воротниковой холангиокарциноме у неоперабельных больных. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (3): 106–118. Dolgushin BI, Sergeeva ON, Frantsev DYU, Kukushkin AV, Panov VO, Virshke ER et al. Intraductal Photodynamic Therapy of Hilar Cholangiocarcinoma in Inoperable Patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016; 21 (3): 106–118. [In Russ.]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20163106-118>.
26. Zhang C, Song M, Sun Z, Fang Y, Liu Y, Xu K et al. Biliary drainage combined with simultaneous 125I seed strand brachytherapy for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2023 May 9; 23 (1): 418. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10868-5>.
27. Ito T, Butler JR, Noguchi D, Ha M, Aziz A, Agopian VG et al. A 3-Decade, Single-Center Experience of Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma: Impact of Era, Tumor Size, Location, and Neoadjuvant Therapy. *Liver Transpl*. 2022 Mar; 28 (3): 386–396. doi: 10.1002/lt.26285. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34482610.

Статья поступила в редакцию 06.12.2023 г.

The article was submitted to the journal on 06.12.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-20-25

ВЛИЯНИЕ НАЧАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ НА БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.В. Шабунин^{1, 2}, П.А. Дроздов¹, И.В. Нестеренко¹, Д.А. Макеев¹, С.А. Астапович¹,
О.С. Журавель^{1, 2}, Л.Р. Карапетыан¹

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

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

Цель: проанализировать непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки (ТП) в зависимости от длительности отсроченной функции почечного трансплантата (ОФПТ). **Материалы и методы.** В исследовании был проведен ретроспективный анализ результатов трансплантации почки у 312 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июня 2018-го по декабрь 2022 г. Были исключены пациенты с первично не функционирующим трансплантатом, а также наблюдения с развитием тяжелых хирургических осложнений, потребовавших неотложной трансплантатэктомии в первую неделю после ТП, и наблюдения, где применялся комплексный подход к профилактике ОФПТ. ОФПТ определяли как необходимость гемодиализа в течение 7 суток после операции. Тяжесть данного осложнения оценивали по времени нормализации функции пересаженной почки от легкой до тяжелой степени. В зависимости от наличия начальной функции пересаженной почки и тяжести ОФПТ мы проанализировали ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки. **Результаты.** ОФПТ развилась в 25,3% случаев. Среднее время нормализации функции трансплантата составило $16,5 \pm 6,8$ сут. В 68% наблюдений была определена легкая степень, в остальных случаях – тяжелая степень ОФПТ (32%). Частота развития осложнений была статистически значимо выше в группе тяжелой ОФПТ: 14/25 (56%) против 15/54 (27,8%) ($p = 0,047$). Также не зафиксировано значимых различий по частоте развития осложнений между реципиентами с немедленной и отсроченной функцией легкой степени: 43/233 (18,4%) против 15/54 (27,8%) ($p > 0,05$). Тяжелая ОФПТ длительностью более 2 недель имела статистически значимую связь с развитием осложнений в послеоперационном периоде ($p = 0,047$) и со снижением отдаленной выживаемости трансплантатов ($\log\text{-rank } p = 0,021$). **Заключение.** На наш взгляд, на развитие тяжелой ОФПТ главным образом влияют характеристики донора, сроки и особенности консервации трансплантата. Тем не менее другие факторы, как, например, острая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, не должны оставаться без внимания. Поэтому профилактика всех потенциально модифицируемых факторов риска развития ОФПТ должна идти параллельно расширению показаний к донорству.

Ключевые слова: трансплантация почки, отсроченная функция почечного трансплантата, выживаемость.

EFFECT OF DELAYED GRAFT FUNCTION ON IMMEDIATE AND LONG-TERM KIDNEY TRANSPLANT OUTCOMES

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

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

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

Objective: to analyze the immediate and long-term outcomes of kidney transplantation (KT) depending on the duration of delayed graft function (DGF). **Materials and methods.** The study conducted a retrospective analysis of KT outcomes in 312 patients operated on at Botkin Hospital from June 2018 to December 2022. Exclusion

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

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

criteria were primary non-function, severe surgical complications that required emergency transplantectomy in the first week after KT and cases where a comprehensive approach to DGF prevention was applied. DGF was defined as the need for dialysis within the first 7 days of KT. The severity of this complication was assessed by the time it took the transplanted kidney function to normalize from mild DGF to severe. We analyzed the immediate and long-term outcomes of KT depending on the presence of initial function and the severity of DGF. **Results.** DGF developed in 25.3% of cases. The mean time for graft function normalization was 16.5 ± 6.8 days. Mild DGF occurred in 68% of cases, severe DGF was determined in the remaining cases (32%). The incidence of complications was statistically significantly higher in the severe DGF group: 14/25 (56%) vs. 15/54 (27.8%) ($p = 0.047$). There were also no significant differences in the rate of complications between recipients with immediate and mild DGF: 43/233 (18.4%) vs. 15/54 (27.8%) ($p > 0.05$). Severe DGF lasting for more than 2 weeks had a statistically significant association with postoperative complications ($p = 0.047$) and with decreased long-term graft survival (log-rank $p = 0.021$). **Conclusion.** Development of severe DGF mainly depends on donor characteristics, timing and peculiarities of graft preservation. Nevertheless, other factors, such as acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity, should not be ignored. Therefore, prevention of all potentially modifiable risk factors for DGF should go hand in hand with the expansion of the indications for donation.

Keywords: kidney transplantation, delayed renal graft function, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) в настоящее время является оптимальным методом заместительной почечной терапии, так как ассоциируется с наилучшими результатами отдаленной выживаемости и улучшением качества жизни [1]. В связи с этим в мире и в Российской Федерации наблюдается неуклонный рост листа ожидания на трансплантацию трупной почки, несмотря на ежегодный рост числа выполняемых пересадок [2, 3]. Этот факт диктует необходимость в постоянном расширении показаний для посмертного донорства органов для увеличения количества почечных трансплантатов. В то же время данный подход увеличивает риск развития отсроченной функции почечного трансплантата, что приводит к ухудшению как непосредственных, так и отдаленных результатов трансплантации почки [4].

Отсроченная функция почечного трансплантата (ОФПТ) в литературе определяется как необходимость заместительной почечной терапии в течение 7 дней после трансплантации [5, 6]. Многими авторами отмечена связь между ОФПТ и множеством отдаленных неблагоприятных последствий, среди которых острое отторжение, снижение выживаемости трансплантата и другие [7–13], в связи с чем актуальность данной проблемы чрезвычайно высока. В нашем предыдущем исследовании было продемонстрировано статистически значимое снижение отдаленной выживаемости трансплантатов, прошедших через отсроченную функцию. В то же время ОФПТ – безусловно, многофакторная проблема, и далеко не все состояния, попадающие под классическое определение данного осложнения, могут иметь влияние на ранние и отдаленные результаты трансплантации почки. Таким образом, данная работа посвящена анализу непосредственных и отдаленных результатов ТП в зависимости от длительности ОФПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования лег ретроспективный анализ результатов трансплантации почки у 312 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июня 2018-го по декабрь 2022 г. Были исключены пациенты с первично не функционирующим трансплантатом, а также наблюдения с развитием тяжелых хирургических осложнений, потребовавших неотложной трансплантатэктомии в первую неделю после ТП. С середины 2022 года в нашей клинике предложен и внедрен в практику комплекс мер, направленных на профилактику отсроченной функции пересаженной почки, что позволило значимо снизить бремя и несколько изменить структуру факторов риска данного осложнения. С целью исключения ошибки в интерпретации результатов данного анализа наблюдения, где применялся комплексный подход к профилактике ОФПТ, были также исключены.

Средний возраст реципиентов составил $46,02 \pm 11,5$ (от 22 до 67) года. Мужчин было 196 (62,8%), женщин – 116 (37,2%). Большая часть пациентов находилась на заместительной почечной терапии: 212 (67,9%) – на гемодиализе, 38 (12,2%) – на перитонеальном диализе, и 15 пациентов (4,8%) были оперированы до начала ЗПТ. Среди причин развития терминальной стадии болезни почек преимущественно встречался хронический гломерулонефрит – 173 (55,4%). Также у 26 (8,3%) имела место диабетическая нефропатия, у 25 (8%) – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, у 15 (4,8%) – хронический пиелонефрит, у 9 (2,8%) – ренопривное состояние и у 64 – другие заболевания (20,5%).

Во всех наблюдениях была выполнена изолированная трансплантация почки от посмертного донора. Средний возраст доноров составил $48,35 \pm 10,2$ года (от 18 до 71). В 163 (52,2%) наблюдениях донор был признан стандартным, в 137 (43,9%)

случаях использовались доноры с расширенными критериями и в 12 (3,8%) почечные трансплантаты были получены от доноров с необратимой остановкой кровообращения. Среднее время нахождения донора в реанимации составило $61,7 \pm 37,2$ ч (95% ДИ: 36,9–86,5), среднее время холодовой консервации трансплантатов – $11,3 \pm 4,9$ ч (95% ДИ: 10,1–13,3).

Изъятие почек у донора, пересадка почки и ведение реципиентов в раннем послеоперационном периоде, подбор иммуносупрессивной терапии проводились в соответствии со стандартными протоколами Национальных клинических рекомендаций. Отсроченную функцию почечного трансплантата определяли как необходимость гемодиализа в течение 7 суток после операции. Тяжесть данного осложнения оценивалась по времени нормализации функции пересаженной почки. В данной работе нами использовалась следующая градация: до 14 суток – легкая степень, от 15 суток и более – тяжелая степень ОФПТ. В зависимости от наличия начальной функции пересаженной почки и тяжести ОФПТ мы проанализировали ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки.

Статистическая обработка и анализ данных

Статистическая обработка и анализ данных были выполнены в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows 26-й версии (США). Для сравнения двух групп количественных показателей при нормальном распределении (в зависимости от равенства дисперсий) использовали t-критерий Стьюдента либо t-критерий Уэлча. При распределении, отличающемся от нормального, для сравнения двух групп количественных данных – U-критерий Манна–Уитни, для сравнения трех и более – критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение качественных показателей произведено с использованием χ^2 -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера с определением отношения шансов (ОШ) и тесноты связи изучаемых признаков. Анализ выживаемости осуществлен с помощью метода Каплана–Мейера с определением статистически значимых различий с помощью логранкового теста Манталя–Кокса. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, тенденция к статистической значимости определялась как $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 312 наблюдений, ретроспективно отобранных в настоящий анализ, отсроченная функция трансплантата почки имела место в 79 (25,3%). Среднее время нормализации функции трансплантата составило $16,5 \pm 6,8$ сут (95% ДИ: 10,2–21,7). Согласно вышеописанной градации тяжести отсроченной

функции пересаженной почки, в 54/79 наблюдений (68%) была определена легкая степень, в остальных случаях – тяжелая степень ОФПТ (25/79 – 32%).

В 72 наблюдениях из 312 (23,1%) в раннем послеоперационном периоде развились хирургические осложнения различной тяжести. Гематома послеоперационной раны, потребовавшая ревизии, развилась в 18 (5,7%) наблюдениях, лимфоцеле, потребовавшее вмешательства, – у 25 (8%), раневая инфекция – у 27 (8,6%), урологические осложнения – у 11 (3,5%), пневмония – у 6 (1,9%), сепсис у 15 (4,8%) реципиентов. У 23 (7,3%) больных в раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано 2 и более осложнений одновременно (либо последовательно). В 7 случаях их развитие привело к потере трансплантата, в 3 из которых причиной этого явилась госпитальная летальность реципиента. Развитие отсроченной функции трансплантата повышало шансы развития хирургических осложнений в 2,56 (95% ДИ: 1,5–4,5) раза ($p = 0,001$). При этом частота развития осложнений была статистически значимо выше в группе тяжелой ОФПТ: 14/25 (56%) против 15/54 (27,8%) у пациентов с ОФПТ легкой степени ($p = 0,047$). Необходимо отметить, что нами не зафиксировано статистически значимых различий по частоте развития осложнений между реципиентами с немедленной и отсроченной функцией легкой степени: 43/233 (18,5%) против 15/54 (27,8%) ($p > 0,05$). Непосредственные результаты пересадки почки в зависимости от начальной функции трансплантата наглядно представлены в таблице.

Однолетняя выживаемость почечных трансплантатов в группе из 312 реципиентов составила 92,4% (95% ДИ: 88,1–96,3%), четырехлетняя – 74,0% (95% ДИ: 63,2–81,2%). Развитие отсроченной функции статистически значимо ухудшало отдаленные результаты трансплантации почки, при этом случаи смерти реципиента с функционирующим трансплантатом были цензурированы. Так, при немедленной функции трансплантата 1- и 4-летняя выживаемость 99,4% (95% ДИ: 91,3–100%) и 95,5% (95% ДИ: 82,3–98,1%), а при отсроченной – 94,8% (95% ДИ: 87,4–97,2%) и 83,6% (95% ДИ: 71,1–92,4%) (log-rank $p = 0,001$). При этом отдаленная выживаемость между реципиентами с немедленной функцией и ОФПТ легкой степени статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Напротив, отдаленная выживаемость трансплантатов при развитии ОФПТ тяжелой степени была статистически значимо ниже (log-rank $p = 0,021$), чем при немедленной функции. 1- и 3-летняя выживаемость трансплантатов при тяжелой ОФПТ составили 79,4% (95% ДИ: 69,2–85,4%) и 53,0% (95% ДИ: 26,5–71,2%) соответственно. Основными причинами потери трансплантата в группе тяжелой ОФПТ помимо

смерти реципиента по не связанным с пересаженной почкой причинам явились инфекционные осложнения – 16/25 (64%) и острое отторжение – 9/25 (36%). Анализ выживаемости трансплантатов в зависимости от начальной функции представлен на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании в очередной раз подчеркивается чрезвычайная актуальность проблемы отсроченной функции почечного трансплантата.

Расширение критериев к посмертному донорству почек вслед за непропорциональным ростом спроса на трансплантацию будет неизбежно приводить к увеличению частоты данного осложнения. Тем не менее, как уже упоминалось, ни для кого не секрет, что проблема отсроченной функции трансплантата является многофакторной. В наших предыдущих исследованиях были выявлены основные факторы риска ОФПТ, с учетом которых мы предложили комплекс профилактических мер, направленных на

Таблица

Непосредственные результаты трансплантации почки в зависимости от начальной функции

Immediate kidney transplant outcomes depending on DGF

Показатель	Немедленная функция (А) (n = 233)	ОФПТ легкой степени (В) (n = 54)	ОФПТ тяжелой степени (С) (n = 25)	p
Возраст реципиента, лет	44 (IQR: 32–58)	45 (IQR: 40–52)	49 (IQR: 44–59)	0,14
ИМТ реципиента, кг/м ²	25 (IQR: 22,5–28)	26 (IQR: 24–28)	26 (IQR: 23,7–30,5)	0,51
Время холодовой консервации, мин	680 (IQR: 570–820)	710 (IQR: 670–850)	820 (IQR: 721–900)	A-C < 0,001 B-C < 0,001
Возраст донора, лет	47 (IQR: 38–56)	46 (IQR: 40–52)	57 (IQR: 48–59)	A-C = 0,018 B-C = 0,035
ИМТ донора, кг/м ²	26 (IQR: 24–29)	27,8 (IQR: 25–31)	31 (IQR: 26–33)	A-C = 0,032 B-C = 0,044
Медиана длительности ОФПТ	0	7 (IQR: 3–9)	25 (IQR: 19–35)	A-C < 0,001 B-C < 0,001
Наибольшая C ₀ такролимуса в первые 7 сут	12,4 (IQR: 9,2–13,4)	22,2 (IQR: 16,2–24,4)	20,6 (IQR: 15,2–26,4)	A-B = 0,03 A-C = 0,014
Частота послеоперационных осложнений	43/233 (18,4%)	15/54 (27,8%)	14/25 (56%)	A-C = 0,02 B-C = 0,017

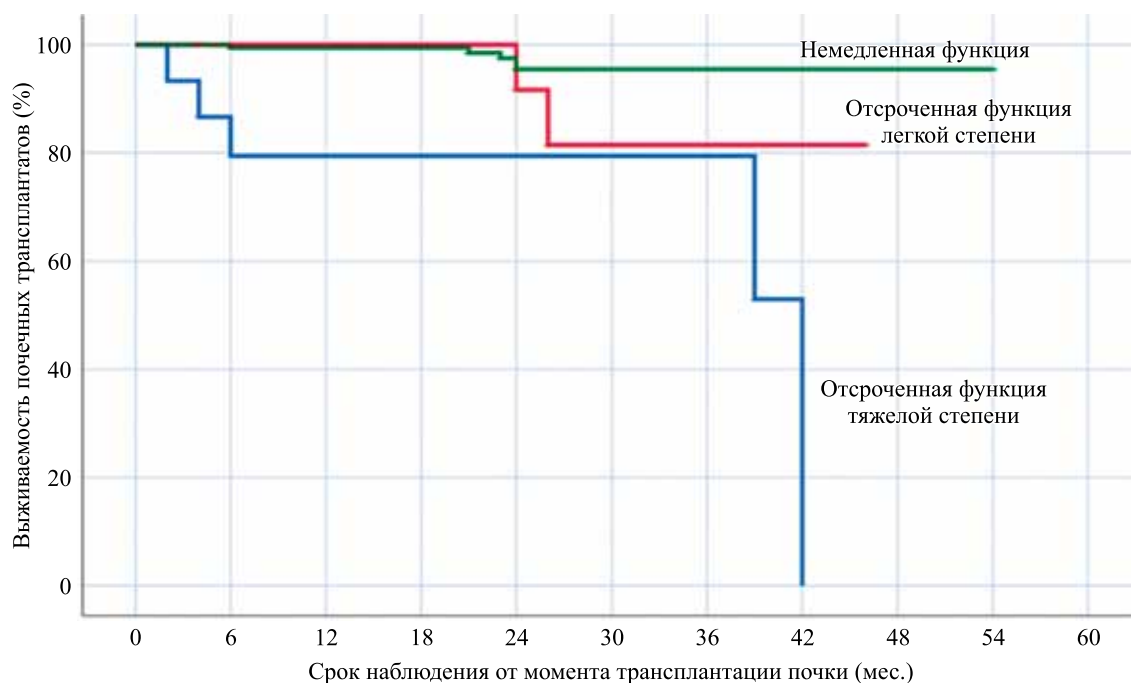


Рис. Отдаленная выживаемость почечных трансплантатов в зависимости от начальной функции

Fig. Long-term survival of kidney transplants depending on initial functions

улучшение функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Классическое определение отсроченной функции трансплантата, основанное на диализе, подвергается критике многими авторами [14]. Действительно, ряд факторов может приводить к необходимости ЗПТ в первую неделю после операции, однако не иметь ничего общего с тяжестью ишемически-реперфузионного повреждения – морфологической основой ОФПТ. К самым ярким примерам можно отнести олигоанурию у реципиента перед ТП, острое отторжение или же нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, возникшие сразу после трансплантации почки. Тем не менее более оптимального определения на сегодняшний день представлено не было. На наш взгляд, классическое определение представляет стандарт, удобный для статистической обработки и последующего анализа результатов, однако оно требует уточнения.

На сегодняшний день в мировой литературе нет однозначного ответа, влияет ли наличие отсроченной функции трансплантата на его отдаленную выживаемость. Ряд авторов в желании оправдать расширение критериев к посмертному донорству почек заявляют о сравнимой отдаленной выживаемости независимо от начальной функции. Другие, наоборот, демонстрируют повышенные риски развития осложнений и потери трансплантата при наличии ОФПТ. В попытках прояснить эти противоречия мы в очередной раз провели ретроспективный анализ собственных результатов пересадки почки. По нашему мнению, длительность ОФПТ могла бы стать тем уточняющим показателем, который способен хотя бы косвенно отделить действительно тяжелое ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение трансплантата от транзиторной необходимости провести реципиенту гемодиализ. Действительно, длительность ОФПТ более 2 недель имела статистически значимую связь с развитием осложнений в послеоперационном периоде ($p = 0,047$), а также со снижением отдаленной выживаемости трансплантатов (log-rank $p = 0,021$). На наш взгляд, на развитие тяжелой ОФПТ главным образом влияют характеристики донора, сроки и особенности консервации трансплантата. Тем не менее другие факторы, как, например, острая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, не должны оставаться без внимания. Если их наличие при ТП от стандартного донора вряд ли приведет к развитию длительной ОФПТ, то при пересадке почки от донора с расширенными критериями они могут существенно усугубить течение данного осложнения, а иногда и привести к необратимому повреждению пересаженного органа. Таким образом, профилактика всех потенциально

модифицируемых факторов риска развития ОФПТ должна идти параллельно расширению показаний к донорству.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков РМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (2): 8–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>.
2. Минина МГ, Игнатов НА, Трухманов СБ. Математический анализ потребности и доступности донорских почек для трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (4): 27–33. Minina MG, Ignatov NA, Truhmanov SB. Mathematical analysis of kidney transplant demand and availability. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (4): 27–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-4-27-33>.
3. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77 (4): A7–A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.002>.
4. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Макеев ДА, Журавель ОС, Астапович СА. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора. *Трансплантология*. 2022; 14 (3): 265–277. Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA, Zhuravel OS, Astapovich SA. Risk factors for delayed kidney graft function from a deceased donor. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (3): 265–277. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-265-277>.
5. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2021; 385 (8): 729–743. <https://doi.org/10.1056/nejmra2014530>.
6. Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association between duration of delayed graft function, acute rejection, and allograft outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2019; 103 (2): 412–419. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002275>.
7. Bahl D, Haddad Z, Datoo A, Qazi YA. Delayed graft function in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019; 24 (1): 82–86. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000604>.
8. Mogulla MR, Bhattacharjya S, Clayton PA. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor

- kidney transplantation – a retrospective study. *Transpl Int*. 2019; 32 (11): 1151–1160. <https://doi.org/10.1111/tri.13472>.
9. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after kidney transplantation: an analysis by era and time post-transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (12): 2887–2899. <https://doi.org/10.1681/asn.2020050566>.
 10. Phillips BL, Ibrahim M, Greenhall GHB, Mumford L, Dorling A, Callaghan CJ. Effect of delayed graft function on longer-term outcomes after kidney transplantation from donation after circulatory death donors in the United Kingdom: A national cohort study. *Am J Transplant*. 2021; 21 (10): 3346–3355. <https://doi.org/10.1111/ajt.16574>.
 11. Shamali A, Kassimatis T, Phillips BL, Burton H, Kessaris N, Callaghan C. Duration of delayed graft function and outcomes after kidney transplantation from controlled donation after circulatory death donors: a retrospective study. *Transpl Int*. 2019; 32 (6): 635–645. <https://doi.org/10.1111/tri.13403>.
 12. Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Fernandes-Charpiot IMM, Ferreira-Baptista MAS, Gauch CR, Abbud-Filho M. Impact of Cold Ischemia Time on Kidney Transplant: A Mate Kidney Analysis. *Transplant Proc*. 2020; 52 (5): 1269–1271. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.052>.
 13. Song SH, Jung D, Chung KY. Combined impact of extended criteria donor and cold ischemic time on delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Korean J Transplant*. 2021; 35 (1): S56. <http://doi.org/10.4285/ATW2021.PO-1081>.
 14. Hall IE, Reese PP, Doshi MD, Weng FL, Schröppel B, Asch WS et al. Delayed Graft Function Phenotypes and 12-Month Kidney Transplant Outcomes. *Transplantation*. 2017; 101 (8): 1913–1923. <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000001409>.

Статья поступила в редакцию 05.08.2023 г.
The article was submitted to the journal on 05.08.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-26-35

ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.В. Семенова, Б.Л. МIRONKOV, Я.Л. Поз

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

Данная обзорная работа нацелена на анализ проблемы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на основании современных литературных данных. Рассматриваются вопросы стратификации риска ИБС перед включением пациентов в лист ожидания на трансплантацию почки и возможные сложности диагностики ИБС с помощью неинвазивных методов обследования у пациентов с ТПН. Проводится сравнение эффективности реваскуляризации миокарда и медикаментозной терапии, эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда, а также рассматриваются особенности медикаментозной, в частности антиагрегантной и антигиперлипидемической, терапии в рамках лечения ИБС у диализ-зависимых пациентов и реципиентов почки.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, трансплантация почки, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование, медикаментозная терапия.

TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN END-STAGE KIDNEY DISEASE PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

Yu.V. Semenova, B.L. Mironkov, Ya.L. Poz

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

This review paper aims to analyze the problem of diagnosis and treatment of coronary heart disease (CHD), also called ischemic heart disease (IHD), in patients with end-stage renal disease (ESRD). The analysis is based on current literature data. The issues of CHD risk stratification before patient listing for kidney transplantation (KT) and possible difficulties of diagnosing CHD using non-invasive examination methods in ESRD patients are considered. The effectiveness of myocardial revascularization and drug therapy, endovascular and surgical myocardial revascularization, is compared. The paper also discusses the peculiarities of drug therapy, particularly antiplatelet and antihyperlipidemic therapy in the treatment of CHD in dialysis-dependent patients and kidney recipients.

Keywords: end-stage renal disease, kidney transplantation, coronary heart disease, ischemic heart disease, myocardial revascularization, coronary stenting, coronary artery bypass surgery, drug therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечается бурный рост числа больных с хронической болезнью почек (ХБП), связанный со старением населения, распространением ожирения, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии. Для пациентов с ХБП на всех стадиях заболевания характерен высокий уровень сердечно-сосудистой патологии, сопровождающийся неблагоприятными исходами [1]. Литературные данные

свидетельствуют, что уже на ранних стадиях ХБП имеет место высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Заместительная почечная терапия (ЗПТ), нацеленная на лечение пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), включает в себя программный гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантацию почки. Трансплантация почки является «золотым стандартом» лечения ТПН. По сравнению с аппаратной ЗПТ успешная

Для корреспонденции: Семенова Юлия Викторовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (855) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

Corresponding author: Yulia Semenova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (855) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

трансплантация почки обеспечивает лучшую выживаемость и более высокое качество жизни. Согласно сообщению регистра Европейской почечной ассоциации 2021 года, ожидаемая продолжительность жизни реципиентов донорской почки превышает таковую у больных на программном гемодиализе почти в два раза [3]. Тем не менее сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из основных причин смертности реципиентов почки с функционирующим трансплантатом [4].

Работа посвящена анализу проблем диагностики и лечения ИБС у пациентов с ТПН до и после трансплантации почки на основании современных литературных данных.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ИБС У ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

Целью дотрансплантационной стратификации сердечно-сосудистого риска являются выявление асимптомной коронарной болезни сердца и безболевой ишемии, выделение подходящих с учетом хирургического и анестезиологического риска потенциальных реципиентов почки и исключение пациентов со значимой сердечно-сосудистой патологией, которая может повлечь жизнеопасные периоперационные осложнения [5]. Сердечно-сосудистый скрининг включает в себя комбинацию данных анамнеза, объективного обследования, оценку функционального статуса и результатов неинвазивных и инвазивных методов обследования [6].

Согласно клиническим рекомендациям KDIGO от 2020 года по оценке и ведению реципиентов почки, кандидаты на трансплантацию почки, имеющие симптомы кардиологического заболевания (стенокардия, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, клапанная патология сердца), должны проходить лечение у кардиолога в соответствии с действующими кардиологическими клиническими рекомендациями. Асимптомные кандидаты на трансплантацию почки, имеющие высокий риск ИБС (имеющие в анамнезе СД, ранее диагностированную коронарную патологию) или низкую толерантность к физическим нагрузкам, а также больные, находящиеся на ЗПТ дольше 2 лет, должны пройти неинвазивное скрининговое обследование для исключения ИБС. Рекомендациями предложено исключать асимптомных пациентов с тяжелым трехсосудистым поражением коронарных артерий из листа ожидания на трансплантацию почки, кроме тех случаев, когда пациент имеет высокую ожидаемую вероятность выживаемости после операции [7].

V. Karthikeyan et al. предложили алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска для кандидатов на трансплантацию почки, согласно которому проведение коронароангиографии (КАГ) рекомендовано

пациентам, у которых имеются клиника стенокардии, признаки сердечной недостаточности, желудочковые нарушения ритма, значимая патология клапанного аппарата сердца. При их отсутствии авторами рекомендовано проведение оценки сердечно-сосудистых критериев риска: больших (возраст более 50 лет, наличие в анамнезе ИБС и ранее перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), курения, СД, тромбоэмболии легочной артерии, артериальной гипертензии, дислипидемии) и малых (уровень липопротеинов высокой плотности ниже 0,91 ммоль/л, электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка). При наличии более одного большого критерия риска показано проведение сцинтиграфии миокарда с нагрузкой для решения вопроса о необходимости проведения КАГ. При отсутствии больших критериев, наличии менее 2 малых критериев и при хорошей толерантности к физической нагрузке (>4 Mets) пациенты допускаются к постановке в лист ожидания на трансплантацию почки, а при низкой толерантности к физической нагрузке (<4 Mets) проводится сцинтиграфия миокарда с нагрузкой с дальнейшим решением вопроса о необходимости проведения КАГ [8].

A. Hakeem et al. предложили свой алгоритм коронарного скрининга и стратификации риска у пациентов с ТПН, где в первую очередь проводится оценка наличия и выраженности клинических симптомов и изменений по данным эхокардиографии (прежде всего нарушение сократительной функции), а также учитывается наличие СД и ИБС в анамнезе. После этого в зависимости от результатов либо оценивается уровень тропонина Т крови и уровень коронарного кальция, либо проводится проба с нагрузкой. По итогу данного анализа решается вопрос о необходимости проведения КАГ [9].

A. Nimmo et al. провели исследование 2572 реципиентов почки, которым в качестве дотрансплантационного скрининга проводился либо стресс-тест, либо КАГ, и сравнили связь результатов этих исследований с развитием крупных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет после трансплантации. Развитие крупных сердечно-сосудистых событий в течение 90 дней, 1 года и 5 лет после трансплантации почки составило 0,9; 2,1 и 9,4% соответственно. Статистически достоверной связи между методом дотрансплантационного скрининга (стресс-тест или КАГ) и развитием крупных сердечно-сосудистых событий не прослеживалось на всех этапах наблюдения. Среди факторов, повлиявших на развитие крупных сердечно-сосудистых событий, были возраст, мужской пол и наличие ИБС в анамнезе [10].

Более 50% случаев сердечно-сосудистой смертности пациентов с ТПН ассоциированы с развитием жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма ввиду систолической и диастолической дисфункций, гипертрофии левого желудочка, миокардиального

фиброза и электрической неомогенности миокарда, коронарного кальциноза, электролитного дисбаланса и гиперволемии [11]. Таким образом, дотрансплантационный скрининг должен быть нацелен не только на выявление факта коронарного атеросклероза, но комплексно оценивать сердечно-сосудистый риск перед решением вопроса о постановке пациентов в лист ожидания на трансплантацию почки.

G. Vadala et al. в своем недавнем исследовании провели сравнение алгоритмов сердечно-сосудистого скрининга перед трансплантацией почки, предложенных крупными научными обществами [12]: Европейским обществом по трансплантации почек (ERBP) [13], Американским обществом кардиологов (АОК) [14, 15], Европейским обществом кардиологов (ЕОК) [16] (табл. 1).

Необходимо учитывать, что диагностика ССЗ у пациентов с ТПН часто бывает затруднительна ввиду недостаточной информативности ряда исследований у данной категории больных, что может привести к недооценке сердечно-сосудистого риска. В табл. 2 представлены возможные причины сниженной информативности некоторых неинвазивных методов диагностики ИБС у пациентов с ТПН [17].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ИБС У ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

Сравнение реваскуляризации миокарда и медикаментозного лечения

Клинические рекомендации KDIGO от 2020 года по оценке и ведению реципиентов почки не советуют

Таблица 1

**Алгоритм сердечно-сосудистого скрининга перед трансплантацией почки [12]
по данным ERBP [13], АОК от 2012 года [14], 2022 года [15], ЕОК [16]**
**Algorithm for cardiovascular screening before kidney transplantation [12]
according to ERBP [13], ACC 2012 [14], 2022 [15], ESC [16]**

Критерии высокого сердечно-сосудистого риска		- Сахарный диабет [13–16] - Возраст >60–65 лет [13–16] - Курение [14–16] - ССЗ в анамнезе [13, 14] - Длительность диализа более 1 года [14] – 5 лет [15] - Артериальная гипертензия [14, 16] - Дислипидемия [14, 16] - Гипертрофия левого желудочка [14] - Цереброваскулярная болезнь в анамнезе [15] - Периферический атеросклероз [15] - Трансплантация почки в анамнезе (выполненная >5 лет назад) [15] - Отягощенная наследственность по ССЗ [16]				
Дообследование перед трансплантацией почки						
<i>Для пациентов низкого риска</i>		<i>Для пациентов высокого риска</i>		<i>Для пациентов с ИБС в анамнезе</i>		
- Анамнез [16] - Объективное обследование [16] - Стандартная лабораторная диагностика [16] - Электрокардиография (ЭКГ) [13–15] - Эхокардиография (ЭхоКГ) [14, 15] - Рентгенологическое исследование органов грудной клетки [13]		- Анамнез [16] - Объективное обследование [16] - Стандартная лабораторная диагностика [16] - ЭКГ [13–16] - ЭхоКГ [13–16] - Рентгенологическое исследование органов грудной клетки [13] - Стресс-тест [13–16] - Биомаркеры (тропонины I, T, NT-proBNP) [16]		Обследование как для пациентов высокого риска		
				- Последняя КАГ более 2 лет назад - Реваскуляризация не проводилась [15]		- Последняя КАГ менее 2 лет назад - Реваскуляризация проводилась [15]
				Проведение стресс-ЭхоКГ или неинвазивная оценка перфузии миокарда [15]		
				Патология не выявлена		
Патология не выявлена	Патология выявлена	Доп. обследование не требуется [13–16]	Проведение стресс-ЭхоКГ или неинвазивная оценка перфузии миокарда [13, 16]		Доп. обследование не требуется [15]	
Доп. обследование не требуется [13–16]	Проведение стресс-теста или КАГ [13–16]		Патология не выявлена	Патология выявлена		
			Доп. обследование не требуется [13, 16]	Проведение КАГ [13–16]		
				Доп. обследование не требуется [15]	Проведение КАГ [15]	

проведение реваскуляризации миокарда асимптомным кандидатам на трансплантацию почки исключительно с целью снижения периоперационного риска развития сердечно-сосудистых событий [7].

По данным разных источников, существуют различия во мнениях о выборе оптимального метода лечения ИБС у кандидатов на трансплантацию почки – консервативная терапия или проведение реваскуляризации миокарда.

Недавно проведенный метаанализ 8 исследований и 945 пациентов не показал преимуществ реваскуляризации перед оптимальной медикаментозной терапией в уменьшении общей (ОР 1,16, 95% ДИ 0,63–2,12) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,75, 95% ДИ 0,29–1,89), а также крупных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,78, 95% ДИ 0,30–2,07) у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию почки [18].

Похожие результаты продемонстрировал метаанализ 6 исследований, включивший 260 кандидатов на трансплантацию почки, получавших медикаментозное лечение ИБС, и 338 пациентов, которым была проведена коронарная реваскуляризация. Анализ не показал значимых различий в сердечно-сосудистых исходах между группами (ОШ 1,415, 95% ДИ 0,885–2,263) [19].

В то же время ряд исследований демонстрирует лучшие результаты коронарной реваскуляризации по сравнению с подбором оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ТПН.

В 2022 году был проведен метаанализ 13 исследований и 20 688 пациентов с ХБП, в том числе

диализ-зависимых, и значимым стенотическим поражением коронарных артерий. В качестве способа лечения ИБС проводилась или консервативная терапия, или реваскуляризация миокарда методом стентирования коронарных артерий или аортокоронарного шунтирования (АКШ). Результаты показали меньшую отдаленную смертность (1 год наблюдения и более) в группе реваскуляризации по сравнению с консервативной терапией: как после стентирования коронарных артерий (ОР 0,66, ДИ 0,60–0,72), так и после АКШ (ОР 0,62, ДИ 0,46–0,84), в том числе и в группе диализ-зависимых пациентов (ОР 0,68, ДИ 0,59–0,79) [20].

Метаанализ 8 исследований и 1685 диализ-зависимых пациентов с коронарной патологией, из которых 739 пациентам была выполнена коронарная реваскуляризация, а 946 получали оптимальную медикаментозную терапию, показал, что эндоваскулярная реваскуляризация (ОР 0,72, 95% ДИ 0,62–0,84) продемонстрировала достоверно более низкий риск отдаленной смертности от всех причин по сравнению с медикаментозной терапией. Хирургическая реваскуляризация не показала достоверного преимущества перед медикаментозной терапией в снижении отдаленной смертности от всех причин (ОР 0,91, 95% ДИ 0,57–1,46) [21].

Сравнение эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда

В связи с формированием у пациентов с ХБП многососудистого диффузного поражения коронарных

Таблица 2

Возможные причины сниженной информативности некоторых неинвазивных методов диагностики ИБС у пациентов с ТПН [17]

Possible reasons for the reduced informativeness of some non-invasive methods for diagnosing CHD in patients with ESRD [17]

Методы диагностики	Ограничения исследования
Стресс-тесты с электрокардиографической оценкой	- Наличие исходных изменений на электрокардиограмме - Низкая толерантность пациентов к физической нагрузке - Гипертонический ответ пациентов на нагрузку - Недостаточный хронотропный ответ вследствие вегетативной дисфункции
Стресс-эхокардиография	- Оператор-зависимость - Узкое ультразвуковое окно в 20% случаев - Низкая толерантность пациентов к физической нагрузке - Гипертонический ответ пациентов на нагрузку
Перфузионная сцинтиграфия миокарда	Низкая чувствительность по причинам: - равномерное диффузное снижение коронарного кровотока («сбалансированная ишемия») - нарушения вазореактивного ответа
Компьютерная томография для оценки коронарного кальция	Ценность в предсказании отрицательного результата имеет только низкий уровень коронарного кальция
Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий	Низкая специфичность ввиду выраженного коронарного кальциноза

артерий вкупе со значимым кальцинозом многие авторы задаются вопросом выбора оптимального метода хирургического лечения коронарной патологии у данной категории пациентов.

Проведенный в 2021 году метаанализ 32 исследований и 84 498 пациентов продемонстрировал сравнение между собой 3 видов лечения ИБС у пациентов с ХБП 4–5-й стадии: медикаментозная терапия, стентирование коронарных артерий и АКШ. Анализ выявил, что общая смертность (смертность от всех причин) была ниже в группе пациентов после стентирования по сравнению с группой пациентов, получавших медикаментозную терапию, в разные сроки наблюдения: до 1 месяца, 1 месяц – 3 года, более 3 лет. Аортокоронарное шунтирование по сравнению с консервативной терапией не показало значимого преимущества в снижении общей смертности ни на одном из этапов наблюдения. По сравнению со стентированием коронарных артерий АКШ продемонстрировало больший риск смертности в ранние сроки после операции (до 1 месяца) и лучший результат в отдаленные сроки (1 месяц – 3 года и более 3 лет) за счет меньшего риска сердечно-сосудистой смертности и крупных сердечно-сосудистых событий, а также повторных реваскуляризаций [22].

Другое исследование, включившее 112 диализ-зависимых пациентов, которым за 2007–2017 годы было выполнено стентирование коронарных артерий ($n = 86$) или АКШ ($n = 26$), также показало более высокие риски смерти пациентов из группы АКШ в ранний послеоперационный период (в течение 1 месяца после операции). При этом отдаленные исходы (общая смертность, крупные сердечно-сосудистые события, повторные реваскуляризации) в группах не отличались [23].

Медикаментозное лечение

Согласно рекомендациям KDIGO, реципиенты почки должны принимать аспирин, бета-блокаторы и статины в соответствии с кардиологическими клиническими рекомендациями как в период нахождения в листе ожидания на трансплантацию почки, так и после операции [7].

Доказано, что антиагрегантная терапия снижает кардиоваскулярный риск у пациентов с ИБС, однако у пациентов с ТПН прогностический эффект этой группы препаратов не настолько очевиден. Ряд исследований утверждает об отсутствии значимого эффекта антиагрегантов в качестве как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и общей смертности у диализ-зависимых пациентов [24, 25].

Что касается ведения диализ-зависимых пациентов после коронарного стентирования, по данным литературы, в качестве второго антиагрегантного препарата (из группы ингибиторов P2Y₁₂) в дополнение

к аспирину предпочтительно использование клопидогреля ввиду его большей безопасности у данной категории больных по сравнению с более новыми антиагрегантами из этой группы (тикагрелор, прасугрел) [26]. Использование новых ингибиторов P2Y₁₂ допустимо только в случае высокого ишемического и умеренного геморрагического риска у пациентов с ТПН [26] либо у пациентов с резистентностью к клопидогрелю [27].

Ведутся споры в отношении необходимости продолжительности двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у диализ-зависимых пациентов после коронарного стентирования.

Некоторые авторы считают, что не все пациенты с ТПН нуждаются в 12-месячном приеме ДААТ после стентирования – для некоторых допустима укороченная схема приема [28]. Клинические рекомендации ЕОК по хроническому коронарному синдрому от 2019 года предложили схему приема ДААТ аспирином и клопидогрелем в течение 6 месяцев после вмешательства с возможным укорочением длительности приема до 1–3 месяцев пациентам с повышенным геморрагическим риском [29]. Другие исследования поддержали использование 6-месячной схемы ДААТ при ведении пациентов с ТПН после стентирования коронарных артерий [30, 31].

Другие авторы утверждают о необходимости использования пролонгированной схемы ДААТ у диализ-зависимых пациентов – дольше установленных 12 месяцев после вмешательства (15, 18 месяцев) – ввиду снижения сердечно-сосудистого риска без значимого увеличения геморрагического риска [32].

Европейское общество кардиологов предложило использование пролонгированного режима ДААТ для вторичной профилактики у пациентов высокого и очень высокого риска ишемических событий (диффузное многососудистое коронарное поражение, СД, повторный ИМ, мультифокальный атеросклероз, снижение сократительной функции левого желудочка, ХБП со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м²) и низкого риска геморрагических событий (отсутствие в анамнезе ишемического или геморрагического инсульта, желудочно-кишечного кровотечения, желудочно-кишечной патологии, ассоциированной с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, коагулопатии, сенильного возраста и астении, ТПН с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м²) [29].

В других исследованиях было предложено ориентироваться на объем и сложность самой процедуры коронарного вмешательства при решении вопроса о продолжительности ДААТ. Были предложены факторы, при которых пролонгированный режим ДААТ был ассоциирован со снижением риска сердечно-сосудистых событий: стентирование 3 коронарных артерий, имплантация 3 и более стентов, лечение 3

и более стенозов, бифуркационное стентирование с имплантацией 2 стентов, общая протяженность стентов более 60 мм, реканализация хронической окклюзии, диаметр стента менее 3 мм [33]. Также среди показаний для пролонгированного режима ДААТ было названо проведение стентирования коронарных артерий у пациентов с ТПН по поводу острого ИМ [34].

Эффект липидснижающей терапии на сердечно-сосудистый риск зависит от степени ХБП. Исследования, анализирующие влияние терапии статинами и эзетимибом на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП, в том числе диализ-зависимых пациентов, показали, что эффект антигиперлипидемических препаратов на исходы уменьшается у пациентов со сниженной СКФ и ограничен или отсутствует у пациентов с ТПН, получающих лечение диализом [35, 36]. Что касается дозирования статинов, рекомендовано при ХБП 1–2-й стадии использовать стандартные дозы, а при далеко зашедших стадиях заболевания уменьшать дозировку статинов. В качестве препарата выбора предложено использовать аторвастатин, который практически не выводится почками, а экскретируется преимущественно желчью [36].

Гипертриглицеридемия может быть скорректирована путем модификации образа жизни, в том числе коррекции диеты, снижения веса, повышения физической активности, адекватного контроля уровня гликемии и ограничения употребления алкоголя [37].

Клинические рекомендации по ведению пациентов с ХБП K/DOQI и KDIGO не советуют рутинно назначать статины и комбинацию статины + эзетимиб диализ-зависимым пациентам, а также детям с ХБП. При этом терапия статинами или комбинацией статины + эзетимиб рекомендуется для первичной и вторичной профилактики ССЗ пациентам с ХБП, не получающим ЗПТ, а также пациентам после трансплантации почки [37, 38].

Рекомендации ЕОК и АОК советуют назначать статины или комбинацию статины + эзетимиб пациентам с ХБП 3–5-й стадии, не получающим ЗПТ, а также пациентам, которые на момент начала ЗПТ уже получали статины, эзетимиб или комбинацию статинов и эзетимиба, особенно пациентам с подтвержденной коронарной патологией. Диализ-зависимым пациентам без подтвержденной коронарной патологии назначение терапии статинами не рекомендовано [39, 40].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ИБС У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

Сравнение реваскуляризации миокарда и медикаментозного лечения

По имеющимся литературным данным, исследования по сравнению способов лечения ИБС мето-

дом коронарной реваскуляризации и подбора оптимальной медикаментозной терапии среди пациентов после трансплантации почки проводились реже, чем среди кандидатов на трансплантацию почки. Количество опубликованных сообщений о проведении АКШ у больных после трансплантации почки ограничено [41].

Исследование, включившее 1460 реципиентов почки, показало, что коррекция значимого стенотического коронарного поражения методом стентирования коронарных артерий (ОР 3,792, 95% ДИ 1,320–10,895) или АКШ (ОР 6,691, 95% ДИ 1,200–37,323) была ассоциирована с лучшей отдаленной (5 лет) выживаемостью, чем медикаментозное лечение, и не ассоциирована с развитием дисфункции и отторжения трансплантата [42].

Сравнение эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда

Проводились сравнения методов реваскуляризации миокарда среди реципиентов почки с коронарной патологией.

Недавно опубликованный систематический обзор 4 исследований, в котором 6674 пациентам после трансплантации почки было выполнено стентирование коронарных артерий, а 4402 пациентам – АКШ, показал, что стентирование коронарных артерий по сравнению с АКШ было значимо ассоциировано с более низкой госпитальной летальностью (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,51–0,75) и смертностью в течение 1 года после операции (ОШ 0,81, 95% ДИ 0,68–0,97), а также более низким риском острого повреждения почек (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,13–0,84). Отдаленные исходы (длительность наблюдения, по данным разных исследований, включенных в метаанализ – 2–4 года) значимо не различались между пациентами двух групп (ОШ 1,05, 95% ДИ 0,93–1,18) [43].

Небольшое ретроспективное исследование реципиентов почки с ИБС, которым проводилась реваскуляризация миокарда методом стентирования коронарных артерий ($n = 27$) или АКШ ($n = 24$), показало лучшие результаты в группе стентирования, но достоверно значимого различия между группами получено не было: госпитальная смертность в группе стентирования составила 11,1%, в группе АКШ – 20,8% ($p = 0,45$), отдаленная выживаемость составила через 1 год после операции 85,2% в группе стентирования и 75% в группе АКШ ($p = 0,97$), через 4 года после операции – 66,5% в группе стентирования и 70% в группе АКШ ($p = 0,97$). Острое повреждение почек после операции достоверно чаще развивалось в группе АКШ (58,3% против 18,5%, $p < 0,01$). Выживаемость трансплантата через 1 год (95,7% в группе стентирования и 94,1% в группе АКШ) и 4 года

(76,8% в группе стентирования и 77% в группе АКШ) после реваскуляризации была сопоставима между группами ($p = 0,78$) [44].

Российскими исследованиями была подтверждена эффективность проведения реваскуляризации миокарда методом стентирования коронарных артерий после трансплантации почки и ее безопасность, проявляющаяся, в том числе, отсутствием значимого негативного влияния рентгенконтрастного вещества на функцию почечного трансплантата [45].

Медикаментозное лечение

Клинические рекомендации KDIGO предписывают проведение диагностики и лечения ИБС у пациентов после трансплантации почки в соответствии со стандартами ведения ИБС в общей популяции [46].

Лечение дислипидемии у пациентов после трансплантации почки аналогично таковому у пациентов с ХБП. Рекомендации АОК от 2018 года [40] и ЕОК от 2019 года [39] предписывают относить реципиентов почки к группе высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при уровне липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $>1,8$ ммоль/л, и использовать для антигиперлипидемической терапии статины и эзетимиб в качестве препаратов первого и второго выбора соответственно.

Статины не обладают доказанным протективным эффектом на выживаемость трансплантата и пациента. Тем не менее мультицентровое двойное слепое исследование ALERT, проанализировавшее 2102 реципиентов почки, показало уменьшение уровня ЛПНП на 32%, а также снижение частоты развития сердечно-сосудистой смертности и нефатальных ИМ в группе пациентов, получавших лечение флувастатином. При этом значимого различия в общей смертности в основной и контрольной группах зафиксировано не было [47]. Был доказан лучший эффект снижения риска ССЗ в случае начала лечения статинами в течение первых 2 лет после трансплантации почки [48]. Таким образом, рядом исследований было доказано, что реципиентам почки с хорошо функционирующим трансплантатом и повышенным риском ССЗ рекомендовано назначение терапии статинами [37, 39].

Лекарственное взаимодействие является частой проблемой для пациентов после трансплантации по причине полифармации. Статины метаболизируются в печени с помощью цитохрома P450, преимущественно подтипа CYP3A4. Флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин метаболизируются с участием других цитохромов и реже вступают в лекарственные взаимодействия. Большинство статинов липофильные, кроме гидрофильных правастатина и розувастатина, в связи с чем их применение считается более безопасным [49]. По данным рекомендаций ЕОК от 2019 года [39] и KDIGO от 2013 года [37], на-

чинать терапию статинами необходимо с низких доз с осторожной их титрацией с целью избежать развития тяжелой миопатии, рабдомиолиза в связи с возможным лекарственным взаимодействием, особенно для пациентов, получающих циклоспорин [39]. Лекарственные взаимодействия с такролимусом менее частые и опасные по сравнению с циклоспорином [50].

Эзетимиб является препаратом второго выбора для лечения дислипидемии и способен снижать уровень ЛПНП на 13–20% [49]. Американское и Европейское общества кардиологов рекомендуют использовать эзетимиб в комбинации со статинами для назначения пациентам высокого и очень высокого риска ССЗ или в качестве вторичной профилактики для достижения целевых значений ЛПНП [39, 40]. Эзетимиб также может быть назначен в качестве альтернативы статинам в случае их непереносимости. Доказано, что использование эзетимиба с максимально переносимыми дозировками статинов позволяет снизить выраженность дислипидемии у реципиентов почки без значимого отрицательного влияния на концентрацию креатинфосфокиназы и функцию трансплантата [51].

Применение антигиперлипидемических препаратов других групп ограничено для пациентов после трансплантации почки [49].

Использование аспирина у пациентов после трансплантации почки анализировалось в исследовании FAVORIT, которое не показало пользы от использования аспирина в качестве первичной профилактики развития сердечно-сосудистых событий у реципиентов почки [52]. Клинические рекомендации KDIGO предписывают назначение аспирина реципиентам почки с СД или в качестве вторичной профилактики больным с подтвержденной ИБС [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дотрансплантационный скрининг ИБС у пациентов с ТПН должен быть нацелен не только на выявление факта коронарного атеросклероза, но комплексно оценивать сердечно-сосудистый риск перед решением вопроса о постановке пациентов в лист ожидания на трансплантацию почки.

По данным литературы, эндоваскулярная реваскуляризация миокарда показала не худшие, а во многих случаях лучшие результаты по сравнению как с медикаментозным лечением, так и с хирургической реваскуляризацией и для диализ-зависимых пациентов, и для реципиентов почки.

Медикаментозное лечение ИБС у диализ-зависимых пациентов и реципиентов почки в целом соответствует медикаментозному лечению ИБС в общей популяции, однако необходимо учитывать

особенности назначения антиагрегантов и статинов у данных категорий пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (10): 2504–2511. doi: 10.1681/ASN.2014070714.
2. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charzytan DM, Craig JC et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (14): 1823–1838. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
3. ERA Registry Annual Report 2021 | EKPf. Accessed September 11, 2023. <https://ekpf.eu/era-registry-annual-report-2021/>.
4. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2021; 385 (8): 729–743. doi: 10.1056/NEJMra2014530.
5. Мартынов СА, Северина АС, Ларина ИИ, Шамхалова МИ, Арзуманов СВ, Пинчук АВ, Шестакова МВ. Подготовка пациента с сахарным диабетом 1-го типа на заместительной почечной терапии диализом к трансплантации почки. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (6): 18–30. Martynov SA, Severina AS, Larina II, Shamhalova MS, Arzumanov SV, Pinchuk AV, Shestakova MV. Preparation of the dialysis patient with type 1 diabetes mellitus for kidney transplantation. *Problems of Endocrinology*. 2020; 66 (6): 18–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12686>.
6. Ewing EC, Edwards AR. Cardiovascular Disease Assessment Prior to Kidney Transplantation. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2022; 18 (4): 50–61. doi: 10.14797/mdcvj.1117.
7. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020; 104 (4S1 Suppl1): S11–S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136.
8. Karthikeyan V, Ananthasubramaniam K. Coronary Risk Assessment and Management Options in Chronic Kidney Disease Patients Prior to Kidney Transplantation. *Current Cardiology Reviews*. 2009; 5 (3): 177. doi: 10.2174/157340309788970342.
9. Hakeem A, Bhatti S, Chang SM. Screening and risk stratification of coronary artery disease in end-stage renal disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7 (7): 715–728. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.015.
10. Nimmo A, Forsyth JL, Oniscu GC, Robb M, Watson C, Fotheringham J et al. A propensity score-matched analysis indicates screening for asymptomatic coronary artery disease does not predict cardiac events in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021; 99 (2): 431–442. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.019.
11. Genovesi S, Boriani G, Covic A, Vernooij RWM, Combe C, Burlacu A et al. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36 (3): 396–405. doi: 10.1093/ndt/gfz182.
12. Vadalà G, Alaimo C, Buccheri G, Di Fazio L, Di Caccamo L, Sucato V et al. Screening and Management of Coronary Artery Disease in Kidney Transplant Candidates. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (16): 2709. doi: 10.3390/diagnostics13162709.
13. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 Suppl 2: ii1–71. doi: 10.1093/ndt/gft218.
14. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012; 126 (5): 617–663. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823eb07a.
15. Cheng XS, VanWagner LB, Costa SP, Axelrod DA, Bangalore S, Norman SP et al. Emerging Evidence on Coronary Heart Disease Screening in Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association: Endorsed by the American Society of Transplantation. *Circulation*. 2022; 146 (21): e299–e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000001104.
16. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022; 43 (39): 3826–3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
17. Jegatheesan D, Yang W, Krishnasamy R, Hawley CM, Johnson DW. Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Aspects in Dialysis*. Published online 2017.
18. Siddiqui MU, Junarta J, Marhefka GD. Coronary Revascularization Versus Optimal Medical Therapy in Renal Transplant Candidates With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (4): e023548. doi: 10.1161/JAHA.121.023548.
19. Kamran H, Kupferstein E, Sharma N, Singh G, Sowers JR, Whaley-Connell A et al. Revascularization versus Medical Management of Coronary Artery Disease in Prerenal Transplant Patients: A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2018; 8 (3): 192–198. doi: 10.1159/000487763.
20. Liao GZ, Li YM, Bai L, Ye YY, Peng Y. Revascularization vs. Conservative Medical Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 818958. doi: 10.3389/fcvm.2021.818958.
21. Zheng L, Wang X, Zhong YC. Comparison of revascularization with conservative medical treatment in maintenance dialysis patient with coronary artery disease: a systemic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1143895. doi: 10.3389/fcvm.2023.1143895.

22. Yong J, Tian J, Zhao X, Yang X, Xing H, He Y, Song X. Optimal treatment strategies for coronary artery disease in patients with advanced kidney disease: a meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021; 12: 20406223211024367. doi: 10.1177/20406223211024367.
23. Wang Z, Gong Y, Fan F, Yang F, Qiu L, Hong T, Huo Y. Coronary artery bypass grafting vs. drug-eluting stent implantation in patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Ren Fail*. 2020; 42 (1): 107–112. doi: 10.1080/0886022X.2019.1710187.
24. Taliercio JJ, Nakhoul G, Mehdi A, Yang W, Sha D, Schold JD et al. Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Mortality, Cardiovascular Disease, and Kidney Failure in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Kidney Med*. 2022; 4 (11): 100547. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100547.
25. Chen ZW, Wu CK, Yang YH, Huang JW, Wu VC, Lee JK et al. Efficacy of Antiplatelet Agent Usage for Primary and Secondary Prevention in Dialysis Patients: a Nationwide Data Survey and Propensity Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019; 33 (4): 471–479. doi: 10.1007/s10557-019-06882-0.
26. Summaria F, Giannico MB, Talarico GP, Patrizi R. Antiplatelet Therapy in Hemodialysis Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Nephrourol Mon*. 2015; 7 (4): e28099. doi: 10.5812/numonthly.28099.
27. Park S, Choi YJ, Kang JE, Kim MG, Jung Geum M, Kim SD, Rhie SJ. P2Y12 Antiplatelet Choice for Patients with Chronic Kidney Disease and Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021; 11 (3): 222. doi: 10.3390/jpm11030222.
28. Becker RC, Helmy T. Are at least 12 months of dual antiplatelet therapy needed for all patients with drug-eluting stents? Not all patients with drug-eluting stents need at least 12 months of dual antiplatelet therapy. *Circulation*. 2015; 131 (22): 2010–2019; discussion 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013281.
29. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
30. Mavrakanas TA, Chatzizisis YS, Gariani K, Kereiakes DJ, Gargiulo G, Helft G et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with CKD and Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14 (6): 810–822. doi: 10.2215/CJN.12901018.
31. Chen YT, Chen HT, Hsu CY, Chao PW, Kuo SC, Ou SM, Shih CJ. Dual Antiplatelet Therapy and Clinical Outcomes after Coronary Drug-Eluting Stent Implantation in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (2): 262–271. doi: 10.2215/CJN.04430416.
32. Park S, Kim Y, Jo HA, Lee S, Kim MS, Yang BR et al. Clinical outcomes of prolonged dual antiplatelet therapy after coronary drug-eluting stent implantation in dialysis patients. *Clin Kidney J*. 2020; 13 (5): 803–812. doi: 10.1093/ckj/sfaa037.
33. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (17): 1851–1864. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.760.
34. Carrero JJ, Varenhorst C, Jensevik K, Szummer K, Lagerqvist B, Evans M et al. Long-term versus short-term dual antiplatelet therapy was similarly associated with a lower risk of death, stroke, or infarction in patients with acute coronary syndrome regardless of underlying kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 91 (1): 216–226. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.014.
35. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157 (4): 263–275. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007.
36. Дранкина ОМ, Корнеева ОН. Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 14 (6): 76–80. Дранкина ОМ, Корнеева ОН. Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 14 (6): 76–80.
37. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014; 85 (6): 1303–1309. doi: 10.1038/ki.2014.31.
38. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005; 45 (4 Suppl 3). doi: 10.1053/j.ajkd.2005.01.019.
39. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
40. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139 (25): e1082–e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
41. Подкаменный ВА, Желтовский ЮВ, Шаравин АА, Козина ОА, Вырупаев АВ. Минимально инвазивное коронарное шунтирование у больного после трансплантации почки. *Нефрология и диализ*. 2019; 21 (3): 378–381. Подкаменный ВА, Желтовский ЮВ, Шаравин АА, Козина ОА, Вырупаев АВ. Minimally invasive direct coronary bypass surgery in a patient after kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis*. 2019; 21 (3): 378–381. doi: 10.28996/2618-9801-2019-3-378-381.
42. Kahn MR, Fallahi A, Kim MC, Esquitin R, Robbins MJ. Coronary artery disease in a large renal transplant population: implications for management. *Am J Trans-*

- plant.* 2011; 11 (12): 2665–2674. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03734.x.
43. El-Qushayri AE, Reda A. Surgical versus interventional coronary revascularization in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. Published online March 12, 2023. doi: 10.1007/s11255-023-03546-9.
 44. Lang J, Buettner S, Weiler H, Papadopoulos N, Geiger H, Hauser I et al. Comparison of interventional and surgical myocardial revascularization in kidney transplant recipients – A single-centre retrospective analysis. *IJC Heart & Vasculture*. 2018; 21: 96–102. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.10.010.
 45. Рядовой ИГ, МIRONKOV АБ, МIRONKOV БЛ, Бабаян ГР, Гонтуар МГ, Честухин ВВ. Проблемы эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у реципиентов почечного трансплантата. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2011; (27–28): 35–39. Ryadovoi IG, Mironkov AB, Mironkov BL, Babayan GR, Gontuar MG, Chestukhin VV. Problemi endovaskulyarnoi revaskulyarizacii miokarda u recipientov pochechnogo transplantata. *Mezhdunarodnii zhurnal intervencionnoi kardioangiologii*. 2011; (27–28): 35–39.
 46. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010; 77 (4): 299–311. doi: 10.1038/ki.2009.377.
 47. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multi-centre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9374): 2024–2031. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13638-0.
 48. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S et al. Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (5): 974–980. doi: 10.1093/ndt/gfh735.
 49. Chmielnicka K, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A. Dyslipidemia in Renal Transplant Recipients. *Transplantology*. 2022; 3 (2): 188–199. doi: 10.3390/transplantology3020020.
 50. Akman B, Uyar M, Afsar B, Sezer S, Ozdemir FN, Habel M. Lipid profile during azathioprine or mycophenolate mofetil combinations with cyclosporine and steroids. *Transplant Proc*. 2007; 39 (1): 135–137. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.210.
 51. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9784): 2181–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
 52. Dad T, Tighiouart H, Joseph A, Bostom A, Carpenter M, Hunsicker L et al. Aspirin Use and Incident Cardiovascular Disease, Kidney Failure, and Death in Stable Kidney Transplant Recipients: A Post Hoc Analysis of the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68 (2): 277–286. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.019.

Статья поступила в редакцию 16.05.2023 г.
The article was submitted to the journal on 16.05.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-36-46

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АСЦИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ИЛИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛИГИРОВАНИЯ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА В ЦЕЛЯХ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ

Р.В. Коробка^{1, 2}, С.В. Готье^{3, 4}, В.Д. Пасечников^{1, 5}, Е.С. Пак^{1, 2}, А.М. Шаповалов¹, Ю.В. Хоронько², Д.В. Пасечников⁵, И.А. Поршенников^{6, 7}

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

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

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

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: сравнение влияния неселективных β -блокаторов (НСББ) и эндоскопического лигирования (ЭЛ) на выживаемость пациентов, динамику асцита и развитие острых повреждений почек (ОПП) при проведении первичной профилактики (ПП) кровотечений из варикозных вен пищевода (ВВП) и кардии у больных с декомпенсированной формой цирроза печени (ЦП), включенных в лист ожидания трансплантации печени (ЛОТП). **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное исследование клинических данных пациентов с выраженным асцитом и ВВП без кровотечений в анамнезе на момент их включения в ЛОТП. Больным 1-й группы ($n = 84$) в целях ПП кровотечений и снижения прогрессии декомпенсации ЦП были назначены НСББ, α - и β -адреноблокаторы. Больным 2-й группы было проведено ЭЛ ВВП. **Результаты.** Демографические, лабораторные и инструментальные показатели пациентов в сравниваемых группах не имели значимых различий. В обеих группах не имелось значимых различий между показателями тяжести поражений печени (MELD-Na, Child–Turcotte–Pugh), частоты выраженного асцита, частоты варикозных узлов (ВУ) 2–3-й степени. В последующем кровотечения развились у 22 пациентов (13,25%), из них в группе НСББ у 13 человек, а в группе ЭЛ – у 9 (15,47 и 10,97% соответственно, $p > 0,05$). Выживаемость пациентов была достоверно выше в группе ЭЛ, чем в группе НСББ. Частота рефрактерного асцита (РА), количество пациентов с 3-й степенью асцита, а также с ОПП 2–3-й стадий в группе НСББ были значимо больше ($p < 0,05$), чем в группе ЭЛ. Независимым предиктором летальности в группе ЭЛ была величина показателя MELD-Na, определявшего риск развития летального исхода, а у больных, принимавших НСББ, – низкий уровень показателя среднего артериального давления (САД) и наличие ОПП. **Заключение.** НСББ и ЭЛ являются эффективными методами ПП кровотечений. Летальность пациентов, получавших НСББ, пропорция больных с РА и асцитом тяжелой степени, доля пациентов с ОПП 2–3-й стадий оказались

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

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

выше, чем в группе больных ЭЛ. У пациентов, подвергшихся ЭЛ, независимым предиктором летального исхода оказалась величина показателя MELD-Na, а у больных группы НСББ независимыми предикторами летального исхода оказались низкий уровень показателя САД и наличие ОПП.

Ключевые слова: лист ожидания трансплантации печени, асцит, варикозные кровотечения, эндоскопическое лигирование варикозных узлов, неселективные β -блокаторы, острое повреждение почек, MELD-Na, среднее артериальное давление.

CLINICAL COURSE OF ASCITIC SYNDROME AND ACUTE KIDNEY INJURY IN THE SETTING OF NONSELECTIVE BETA-BLOCKERS OR ENDOSCOPIC VARICEAL LIGATION FOR PRIMARY PREVENTION OF BLEEDING IN CIRRHOTIC PATIENTS AWAITING LIVER TRANSPLANTATION

R.V. Korobka^{1, 2}, S.V. Gautier^{3, 4}, V.D. Pasechnikov^{1, 5}, E.S. Pak^{1, 2}, A.M. Shapovalov¹, Yu.V. Khoronko², D.V. Pasechnikov⁵, I.A. Porshennikov^{6, 7}

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

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

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

⁴ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

⁵ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

⁶ Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

⁷ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: to compare the effects of nonselective beta-blockers (NSBB) and endoscopic variceal ligation (EVL) on patient survival, ascites dynamics, and development of acute kidney injury (AKI) during primary prevention of bleeding from the esophageal varices and cardia in patients with decompensated cirrhosis on the liver transplant waiting list (LTWL). **Materials and methods.** A retrospective comparative study of the clinical data of patients with severe ascites and esophageal varices without a bleeding history at the time of their inclusion in the LTWL was performed. Group 1 patients (n = 84) were prescribed NSBB, alpha and beta-adrenoblockers in order to prevent bleeding and reduce progression of decompensated cirrhosis. Group 2 patients underwent EVL. **Results.** Demographic, laboratory and instrumental parameters of patients in the compared groups had no significant differences. In both groups, there were no significant differences between the indicators of severity of liver lesions (MELD-Na, Child–Turcotte–Pugh), frequency of severe ascites, frequency of varicose nodes grades 2–3. At follow-up, bleeding developed in 22 patients (13.25%) – 13 patients in the NSBB group and 9 patients in the EVL group (15.47% and 10.97%, respectively, $p > 0.05$). Patient survival was significantly higher in the EVL group than in the NSBB group. Incidence of refractory ascites, number of patients with grade 3 ascites, and AKI stages 2–3 in the NSBB group, were significantly higher ($p < 0.05$) than in the EVL group. MELD-Na was the independent predictor of mortality in the EVL group, while low mean arterial pressure (mAP) and presence of AKI were those for patients receiving NSBB. **Conclusion.** NSBB and EVL are effective methods of primary prevention of bleeding. Mortality rate, number of patients with refractory ascites and severe ascites, and number of patients with AKI stages 2–3 were higher in the NSBB group than in the EVL cohort. In EVL patients, the independent predictor of death was MELD-Na, while in NSBB patients, the independent predictors of mortality were low mAP and presence of AKI.

Keywords: liver transplant waiting list, ascites, variceal bleeding, endoscopic variceal ligation, nonselective beta blockers, acute kidney injury, MELD-Na, mean arterial pressure.

ВВЕДЕНИЕ

Неселективные β -блокаторы (НСББ) и эндоскопическое лигирование (ЭЛ) варикозных вен пищевода (ВВП) являются средствами сдерживания

прогрессии декомпенсации цирроза печени (ЦП) после развития первого декомпенсирующего события, чаще всего асцита [1, 2]. Термин «прогрессия декомпенсации» ЦП был введен в клиническую прак-

тику Международным консенсусом по диагностике, лечению и профилактике развития осложнений ЦП (Baveno VII) [3]. Определение «прогрессия декомпенсации» ЦП предполагает, по мнению авторов консенсуса, наличие прогностической стадии, характеризующейся более высокой смертностью пациентов, чем при развитии первого эпизода декомпенсации [3]. Драйверами прогрессии декомпенсации ЦП считают несколько факторов: кровотечения из ВВП или желудка, развитие резистентности к диуретикам при лечении асцита или значительное увеличение его клинической тяжести, проявления печеночной энцефалопатии (ПЭ) [3]. К мерам предупреждения прогрессии декомпенсации ЦП относится профилактика первого эпизода кровотечения у больных с варикозными узлами (ВУ) с низким или высоким риском развития кровотечений из пищевода или желудка. Эксперты Baveno VII отдают приоритет традиционным НСББ или карведилолу. При непереносимости или наличии противопоказаний к использованию этого класса препаратов рекомендовано использование интервенционной процедуры – ЭЛ ВУ. Несмотря на относительную эффективность мер первичной профилактики (ПП) кровотечений у больных с асцитом, развитие уже первого эпизода декомпенсации ЦП является показанием для включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени (ЛОТП) [3]. Во всех трансплантационных системах Европы, США, России и др. существует разрыв между количеством пациентов, включенных в ЛОТП, и количеством проведенных трансплантаций печени (ТП). Это пропорционально связано с ростом декомпенсированных форм ЦП, и соответственно, показаний к проведению ТП [1, 3], с одной стороны, с другой – отсутствием достаточного количества донорских органов [4–6]. Увеличение сроков ожидания ТП обуславливает «дальнейшую декомпенсацию» ЦП за счет риска развития повторных событий (кровотечение, появление резистентности асцита к мочегонным средствам, развитие явной ПЭ и др.). В связи с этим чрезвычайно актуальными являются лечебные мероприятия, направленные на предотвращение дальнейшей декомпенсации, и соответственно, на сохранение жизни данной группы пациентов [3, 7].

Асцит является наиболее распространенным декомпенсирующим событием в течении ЦП, ассоциирующимся со значительной заболеваемостью и смертностью [8, 9]. После развития асцита могут развиваться дальнейшие декомпенсирующие течение ЦП события, которые субклассифицируются как асцит-связанные (спонтанный бактериальный перитонит, дилуционная гипонатриемия и острое повреждение печени – ОПП [10–12]), или асцит-несвязанные (кровотечения из ВУ и развитие ПЭ [13]), которые осложняют клиническое течение заболевания [9, 13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное ретроспективное исследование вошли 166 наблюдений пациентов с декомпенсированной формой ЦП, состоявших в ЛОТП в период с 2016-го по 2022 г.

Критерии включения: наличие у пациентов асцита различной степени тяжести, отсутствие кровотечений из ВУ до включения в ЛОТП, абстиненция у больных с алкогольной этиологией ЦП, подтвержденная заключениями наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения, наличие вирусного ЦП (HBV- или HCV-ассоциированной этиологии), наличие смешанной алкогольно-вирусной этиологии ЦП, классы ЦП: В и С по классификации Child–Turcotte–Pugh (СТР).

Критерии исключения: пациенты с любыми опухолями, включая гепатоцеллюлярный рак, сопровождающимися развитием асцита, ПЭ второй и выше стадии, любые инфекции, тромбоз портальной вены, дисфункция почек на момент включения в исследование, рефрактерный асцит, противопоказания к применению НСББ (брадиаритмия, бронхиальная астма, обструктивная болезнь легких), сахарный диабет.

В первую группу вошли 84 пациента, вторую группу составили 82 пациента. Обе группы пациентов с асцитом, как первым эпизодом начинающейся фазы декомпенсации ЦП, были включены в ЛОТП. Больным первой группы с признаками высокого риска развития первого кровотечения из ВВП в целях ПП были назначены НСББ или карведилол. Больным второй группы в тех же целях по причине непереносимости и/или противопоказаний к приему НСББ или карведилола было проведено ЭЛ варикозных вен пищевода.

Параллельно исследовали выживаемость пациентов, получавших НСББ или подвергшихся ЭЛ варикозных вен пищевода при проведении ПП кровотечений у больных с декомпенсированной формой ЦП, включенных в ЛОТП (первичная конечная точка исследования), и определение влияния НСББ и ЭЛ варикозных вен пищевода на динамику развития асцита и ОПП при проведении ПП кровотечений у больных с декомпенсированной формой ЦП, включенных в ЛОТП (вторичная конечная точка исследования).

Все сведения, включая демографические, клинические и лабораторные показатели, получены после одобрения исследования локальным этическим комитетом при Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы из постоянной непрерывно обновляющейся электронной базы данных пациентов, находившихся под наблюдением специалистов после их включения в ЛОТП.

Клинические и биохимические анализы крови, показатели гемостаза, расчет индекса MELD-Na и класса поражения печени по СТР повторялись с

3-месячным интервалом при стабильном состоянии пациентов.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось при первичном обследовании пациентов и кратно 6 месяцам ожидания ТП при условии стабильного течения заболевания.

В целях обнаружения ВУ с высоким риском кровотечения у всех пациентов проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Для выявления пациентов с ВУ, требующими проведения неотложной терапии (ВУ среднего и большого размера), использовали рекомендации комитета экспертов Baveno VI [14] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [15].

Выраженность асцита у пациентов, включенных в исследование, определялась по критериям экспертов International Ascites Club [16]. Для диагностики ОПП использовали критерии, предложенные экспертами Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes), модифицированные экспертами Международного асцитического клуба [17, 18].

Среднее артериальное давление (САД) определяли по формуле: $\text{САД} = \text{ДД} + \frac{1}{3}(\text{СД} - \text{ДД})$, где СД – систолическое давление, ДД – диастолическое давление [19].

В целях предупреждения дальнейшей декомпенсации ЦП проводили ПП кровотечений из ВУ пищевода, используя традиционные НСББ (пропранолол, надолол) и карведилол. Прием пропранолола начинали со стартовой дозы 40 мг/сут, максимальная доза – 240 мг/сут; надолола – 40 и 80 мг/сут соответственно. Стартовая доза карведилола составляла 6,25 мг/сут, максимальная доза – 25 мг/сут. У всех пациентов, использовавших эти препараты, проводился контроль ЧСС, СД, ДД и САД. При снижении этих показателей доза препарата подвергалась коррекции.

Для проведения ЭЛ варикозных вен пищевода использовали набор для проведения перевязки ВУ. В этих целях проводилась ЭГДС с выполнением седации. ЭЛ варикозных вен пищевода начиналось с желудочно-пищеводного соединения и продолжалось в проксимальном направлении. Как правило, использовали от 2 до 4 резиновых лигатур в зависимости от размеров ВУ. Повторное ЭЛ проводили через 4 недели после первого, последующие повторяли до тех пор, пока все ВУ, подлежащие критериям неотложной терапии [14, 15], не были облитерированы. После достижения результата (облитерации ВУ) проводились контрольные ЭГДС с кратностью 3 месяца. В случае развития рецидивов (появление новых ВУ) проводились повторные процедуры ЭЛ.

Пациенты обеих групп получали мочегонные средства; у больных с асцитом, резистентных к терапии мочегонными препаратами, проводился парацентез. Больных с ОПП 2–3-й стадии рассматривали

как приоритетную группу для проведения первоочередной ТП. В период ожидания ТП больным с ОПП 2–3-й стадии отменяли диуретические препараты и проводили внутривенные инфузии альбумина и терлипрессина.

Согласно рекомендациям по лечению пациентов с HBV и HCV-ассоциированным ЦП, находящихся в ЛОТП, проводилась противовирусная терапия нуклеозидными аналогами и комбинацией препаратов с прямым антивирусным воздействием соответственно [20].

Полученные данные проанализированы посредством статистической программы IBM SPSS Statistics (версия 23). Определение типа распределения полученных переменных величин показателей выборок (нормальное распределение или его отсутствие) проводили посредством вычисления критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения переменные величины представлялись как средние арифметические значения (М) с определением стандартного отклонения (SD), значимость различий между сравниваемыми величинами определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения переменные величины выражались посредством медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилем), а для определения значимости различий использовали непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна–Уитни (U-критерий), Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Для сравнения качественных параметров использовали анализ частот и долей (%). В качестве критерия статистической значимости между сравниваемыми показателями принято значение $p < 0,05$. Выживаемость пациентов в сравниваемых группах определена методом Каплана–Майера. Значимость различий между сравниваемыми кривыми определялась посредством вычисления логарифмического критерия [Log-Rank (Mantel-Cox)].

Для определения вероятности наступления события в зависимости от значений независимых переменных (факторов риска или предикторов), мы использовали метод бинарной логистической регрессии с пошаговым удалением незначимых предикторов методом последовательного исключения Вальда (backward Wald). Для оценки качества регрессионной модели (предсказательной способности) строили ROC-кривую (Receiver Operating Characteristic) и вычисляли площадь под кривой AUC (Area Under Curve). В качестве нулевой гипотезы принималось утверждение, что AUC ROC не отличается от величины 0,5. Для оценки связи между проверяемым исходом и фактором риска использовали показатель отношения шансов по Мантелю–Хенцелю (ОШ, или OR – Odds ratio) с определением 95% доверитель-

ного интервала (ДИ/СИ) для этого показателя. Сравнительную оценку накопленных рисков в группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса). Рассчитывался риск наступления проверяемого события (HR) с определением 95% доверительного интервала для этого показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, СТР) в группах больных, получавших НСББ (n = 84) или

подвергшихся ЭЛ (n = 82) в период пребывания в ЛОТП, представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из представленных таблиц, демографические, лабораторные и инструментальные показатели пациентов с декомпенсированным ЦП в сравниваемых группах не имели значимых различий. В обеих группах пациентов, включенных в ЛОТП, не имелось значимых различий между показателями тяжести поражения печени, представленными индексом MELD-Na и классами ЦП по классификации СТР.

В сравниваемых группах пациентов с декомпенсированным ЦП не было отмечено значимых различий в структуре этиологии (вирусная, алкогольная, сме-

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов, получавших НСББ и подвергшихся ЭЛ ВУ (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative characteristics of the indicators in the NSBB and ELV groups (normal and non-normal distribution)

Показатель	НСББ (n = 84) M ± SD	ЭЛ (n = 82) M ± SD	Достоверность различий
Нормальное распределение (M ± SD)			
Возраст	51,36 ± 11,43	49,57 ± 11,98	p > 0,05
Гемоглобин, г/л	110,57 ± 24,18	114,57 ± 25,83	p > 0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	3,25 ± 0,67	3,19 ± 0,79	p > 0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	79,87 ± 32,75	75,67 ± 35,39	p > 0,05
Альбумин плазмы, г/л	38,78 ± 4,67	36,23 ± 4,25	p > 0,05
MELD-Na	22,12 ± 4,57	21,49 ± 5,21	p > 0,05
САД, мм рт. ст.	76,35 ± 21,54	77,54 ± 24,35	p > 0,05
СД, мм рт. ст.	111,15 ± 29,34	109,56 ± 31,05	p > 0,05
ДД, мм рт. ст.	62,21 ± 19,31	67,54 ± 18,57	p > 0,05
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	2,02 (1,59–2,43)	1,90 (1,81–2,18)	p > 0,05
Билирубин, мкмоль/л	69,0 (57,5–108,5)	65,0 (53,00–105,00)	p > 0,05
Креатинин, мкмоль/л	92,0 (68,55–120,5)	88,0 (63,5–119,5)	p > 0,05
Na, ммоль/л	137,5 (118,5–149,5)	134,5 (104,5–170,5)	p > 0,05

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей (пол, этиология ЦП, выраженность асцита, степень выраженности ВУ, класс ЦП) у пациентов, получавших НСББ или подвергшихся ЭЛВУ

Comparative characteristics of indicators (sex, etiology of cirrhosis, severity of ascites, severity of esophageal varices, class of cirrhosis) in the NSBB and ELV groups

Показатель	НСББ (n = 84) (%)	ЭЛ (n = 82) (%)	Достоверность различий
Мужской пол	62 (73,81)	63 (76,83)	p > 0,05
Вирусная этиология ЦП	49 (58,33)	47 (57,32)	p > 0,05
Алкогольная этиология ЦП	25 (29,77)	27 (32,92)	p > 0,05
Смешанная этиология ЦП	10 (11,90)	8 (9,76)	p > 0,05
Асцит, степень 2	62 (73,81)	63 (76,83)	p > 0,05
Асцит, степень 3	22 (26,19)	19 (23,17)	p > 0,05
Варикозные узлы, степень 2	59 (70,24)	57 (69,51)	p > 0,05
Варикозные узлы, степень 3	25 (29,76)	25 (30,49)	p > 0,05
СТР, класс В	5 (5,95)	7 (8,54)	p > 0,05
СТР, класс С	79 (94,05)	75 (91,46)	p > 0,05

шанная). У пациентов, включенных в ЛОТП, превалировал асцит 2-й степени тяжести без значимых различий между группами; частота асцита 3-й степени тяжести была также сопоставимой в сравниваемых группах ($p > 0,05$). В обеих группах превалировали ВУ 2-й степени выраженности без значимых различий между группами ($p > 0,05$). Варикозные узлы 3-й степени выраженности также не имели значимых различий ($p > 0,05$) при сравнении частоты их обнаружения в сравниваемых группах пациентов.

В период наблюдения вплоть до 18 месяцев пребывания в ЛОТП кровотечения из ВУ развились у 22 пациентов (13,25%), из них в группе получавших НСББ – у 13 человек, а в группе подвергшихся ЭЛ – у 9 человек (15,47 и 10,97% соответственно, $p > 0,05$).

В период ожидания ТП в обеих группах умерло 53 пациента (31,92%): в группе получавших НСББ – 36 человек, в группе подвергшихся ЭЛ – 17 человек (42,85 и 20,73% соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, выживаемость пациентов была достоверно выше в группе больных, подвергшихся ЭЛ, чем в группе больных, получавших НСББ, что установлено с помощью метода Каплана–Майера (Log Rank = 0,004) (рис. 1).

В период ожидания ТП в течение 18 месяцев наблюдения в обеих группах больных развился асцит, рефрактерный к проводимой терапии (20 человек, 10,75%). Частота рефрактерного асцита в группе больных, получавших НСББ, была значимо боль-

шей ($p < 0,05$), чем в группе больных, подвергшихся ЭЛ (табл. 3). За указанный период пребывания в ЛОТП увеличилось количество пациентов с 3-й степенью асцита и с ОПП 2–3-й стадий у лиц, получавших НСББ, в сравнении с пациентами группы ЭЛ (табл. 3).

Для поиска возможных факторов риска смерти и предикторов, оказывающих влияние на летальный исход, был проведен сравнительный анализ в группах умерших и оставшихся в живых на момент наблюдения, получавших в ЛОТП НСББ или подвергшихся ЭЛ. Использование метода бинарной логистической регрессии с пошаговым удалением незначимых предикторов методом последовательного исключения Вальда (backward Wald) позволило выявить значимые предикторы развития летального исхода (табл. 4).

Как показано в табл. 4, значимыми предикторами летального исхода в группе больных, подвергшихся ЭЛ, оказались показатели MELD-Na, класс СТР, концентрации тромбоцитов и лейкоцитов. Для проверки пригодности регрессионной модели для прогнозирования риска развития летального исхода в ЛОТП был проведен ROC-анализ выявленных предикторов, позволивший получить ROC-кривые и рассчитать площадь под ними (AUC) (табл. 5 и рис. 2).

Из данных табл. 5 и рис. 2 можно заключить, что вошедшие в регрессионную модель предикторы (MELD-Na, количество тромбоцитов и лейкоцитов) значимо влияют на развитие летального исхода па-

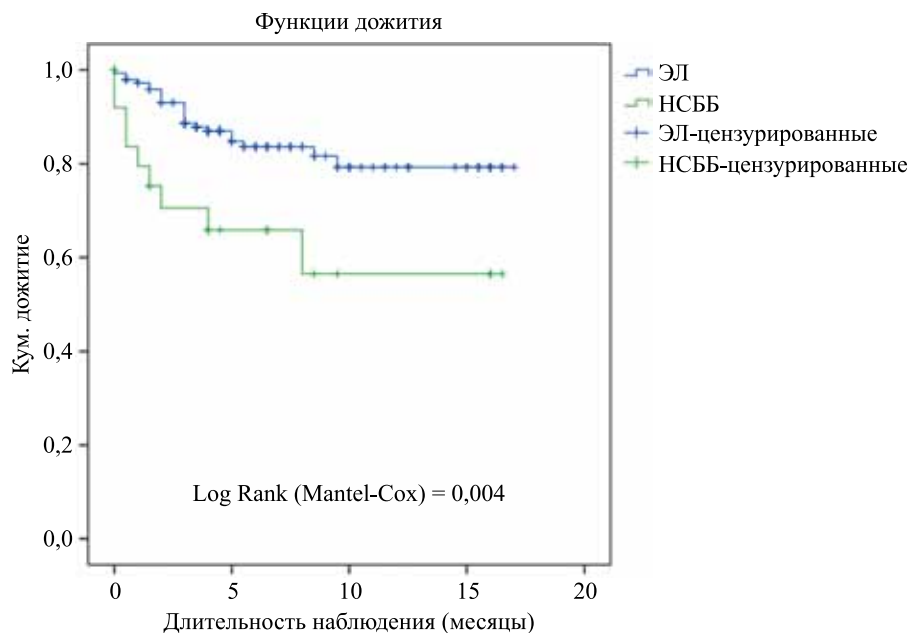


Рис. 1. Выживаемость пациентов в группах больных, получавших ЭЛ или НСББ (метод Каплана–Майера с критерием Log-Rank). ЭЛ – эндоскопическое лигирование; НСББ – неселективные бета-блокаторы; Log Rank (Mantel-Cox) – логранговый непараметрический критерий, используемый для сравнения двух кривых выживаемости, $p = 0,004$

Fig. 1. Patient survival in the EVL and NSBB groups (Kaplan–Meier estimate with Log-Rank test). ЭЛ – endoscopic ligation; НСББ – non-selective beta blockers; Log Rank (Mantel-Cox) – log-rank non-parametric test used to compare two survival curves, $p = 0.004$

циентов, находящихся в ЛОТП в сроки 18 месяцев. При этом показатель MELD-Na является самостоятельным (независимым) предиктором развития летального исхода.

Поскольку величины AUC ROC для количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также класса СТР оказались ниже 0,5, это позволило исключить эти показатели из анализа в связи с их непригодностью для использования в качестве самостоятельных (независимых) предикторов в математической модели.

ОШ Мантеля–Хенцеля для развития летального исхода в группе больных, подвергшихся ЭЛ, при условии что показатель MELD-Na при включении в ЛОТП более 25 баллов, оказалось равным 2,077

(95% ДИ 1,562–2,92); в случае если MELD-Na ≤ 25 – ОШ оказалось равным 0,238 (95% ДИ 0,155–0,365); $p < 0,0001$.

Для выяснения связи между приемом НСББ, развитием ОПП и летальностью больных в ЛОТП мы использовали математическую регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом риска наступления летального исхода (HR) и определением 95% доверительного интервала.

Как показано в табл. 6, на развитие летального исхода при приеме НСББ в этой группе пациентов значимо влияют два независимых фактора риска: показатель САД и наличие ОПП (HR = 2,220; $p = 0,001$;

Таблица 3

Сравнительная характеристика параметров пациентов, получавших НСББ и подвергшихся ЭЛВУ, через 18 месяцев от начала исследования

Comparative characteristics of indicators in the NSBB and ELV groups 18 months since start of the study

Показатель	НСББ (n = 84) (%)	ЭЛ (n = 82) (%)	Достоверность различий
Рефрактерный асцит	16 (19,05)	4 (4,88)	$p < 0,05$
Асцит, степень 2	24 (28,57)	56 (68,29)	$p < 0,05$
Асцит, степень 3	44 (52,38)	22 (26,83)	$p < 0,05$
ОПП, 1-я стадия	6 (7,14)	4 (4,88)	$p > 0,05$
ОПП, 2-я стадия	13 (15,48)	2 (2,44)	$p < 0,05$
ОПП, 3-я стадия	11 (13,10)	3 (3,66)	$p < 0,05$

Таблица 4

Переменные в уравнении бинарной логистической регрессии

Variables in the binary logistic regression equation

Переменная	В	Ср. квадр. ошибка	Вальд	p-value	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						Нижняя	Верхняя
MELD-Na	0,080	0,041	3,874	0,049	1,083	1,000	1,173
Тромбоциты	–0,012	0,006	3,952	0,047	0,988	0,976	1,000
Лейкоциты	–1,130	0,280	16,261	0,001	0,323	0,187	0,560
Класс СТР	1,723	0,767	5,051	0,025	5,601	1,247	25,163
Константа	1,374	1,563	0,773	0,379	3,950		

Примечание. В таблице не приведены независимые переменные (концентрации креатинина и альбумина), значения которых оказались незначимыми ($p > 0,05$).

Note. Independent variables (creatinine and albumin levels) whose values were not significant ($p > 0.05$) are not shown in the table.

Таблица 5

Характеристика прогностической ценности полученной модели

Characteristics of the predictive value of the resulting model

Переменные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
MELD-Na	0,737	0,042	$<0,001$	0,655	0,818
Класс СТР	0,476	0,040	0,569	0,398	0,555
Тромбоциты	0,288	0,037	$<0,001$	0,214	0,361
Лейкоциты	0,225	0,033	$<0,001$	0,160	0,289

95% ДИ [0,890–5,534] и $HR = 4,601$; $p = 0,005$; 95% ДИ [1,747–11,163] соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику основных положений Консенсуса Baveno VII привело к изменению подхода к лечению портальной гипертензии (ПГ). Главной задачей стало не контроль течения (лечение) асцита, а предупреждение прогрессии декомпенсации (т. е. воздействие на механизмы прогрессии ЦП) и снижение смертности пациентов [3].

Мы установили, что при проведении ПП кровотечений у больных с декомпенсированной формой ЦП, включенных в ЛОТП, выживаемость оказалась достоверно выше в группе больных, подвергшихся ЭЛ, чем в группе больных, получавших НСББ. Это различие было обусловлено более высоким уровнем летальности в группе больных, получавших НСББ, в сравнении с группой пациентов, подвергшихся ЭЛ (42,85 и 20,73% соответственно, $p < 0,05$).

Сходные с нашей работой результаты были получены в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включившем пациентов с тяжелой формой асцита и ВУ, нуждающихся в проведении ПП кровотечений. Было показано, что выживаемость пациентов, получавших НСББ (пропранолол), была ниже, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛ (76,0 и 89,7% соответственно, $p = 0,02$) [21].

В другом исследовании, проходившем с участием двух групп пациентов с компенсированным ЦП (получавших и не получавших НСББ), при наблюдении в сроки до 3 лет был получен позитивный эффект НСББ на выживаемость пациентов [22]. В частности, использование НСББ привело к увеличению выживаемости в группе пациентов, ожидающих ТП, в сравнении с пациентами, не получавшими эти препараты ($HR: 0,319$, 95% ДИ: 0,120–0,848; $p = 0,022$). Однако в сравнении с нашим исследованием и цитированным выше РКИ [21] в данном исследовании большинство пациентов были с компенсированной формой ЦП и

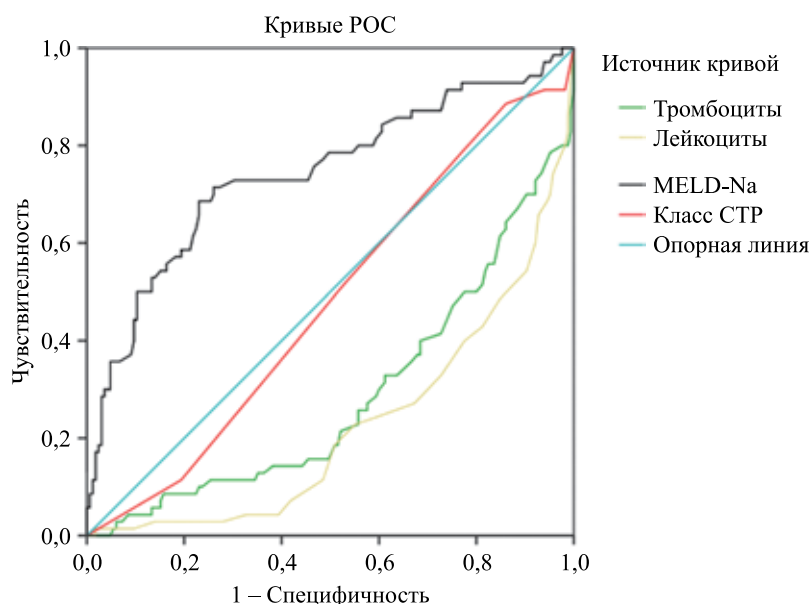


Рис. 2. ROC-кривые предикторов летального исхода при пребывании в ЛОТП в срок до 18 месяцев у лиц, подвергшихся ЭЛ

Fig. 2. ROC curves of predictors of mortality during LTWL stays of up to 18 months in EVL subjects

Таблица 6

Переменные в уравнении (модели пропорциональных рисков) регрессии Кокса
Variables in the Cox regression equation (proportional hazards model)

Переменная	В	Ср. квадр. ошибка	Вальд	p-value	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						Нижняя	Верхняя
Лейкоциты	-0,629	0,201	9,843	0,053	0,533	0,360	0,790
Креатинин	0,005	0,004	1,630	0,202	1,005	0,997	1,012
САД	0,797	0,032	2,926	0,001	2,220	0,890	5,534
MELD-Na	0,036	0,046	0,602	0,438	1,037	0,360	0,790
ОПП	1,723	0,767	5,051	0,005	4,601	1,747	11,163

относительно невысоким показателем MELD ($51,1\%$ СТР, класс А, MELD: $12,1 \pm 3,8$). В нашем исследовании среди больных обеих групп доминировал класс С по СТР ($94,05$ и $91,46\%$ соответственно), показатели MELD также имели более высокую градацию ($22,12 \pm 4,57$ и $21,49 \pm 5,21$ соответственно).

В нашем исследовании оба метода ПП кровотечений были достаточно эффективными, о чем свидетельствовала низкая частота кровотечений из ВУ в течение 18-месячного периода наблюдения.

Ранее мы получили сходные результаты при сравнении приема НСББ и ЭЛ для ПП кровотечений из ВУ при сроках наблюдения от 1 до 36 месяцев в ЛОТП [23]. Сходные с нашими данными результаты были получены Singh et al. [21]. Авторы РКИ установили, что частота развития кровотечений из ВУ при сравнении НСББ-группы и ЭЛ-группы пациентов – $7,5$ и $2,5\%$ соответственно, $p = 0,13$.

Pérez-Ayuso et al. [24] показали отсутствие значимых различий в частоте кровотечений при сравнении НСББ (пропранолола) и ЭЛ, используемых в ПП кровотечений из ВУ.

Wei et al. [25] установили одинаковую эффективность НСББ (карведилола) и ЭЛВУ в ПП кровотечений в течение 6, 12, 18 и 24 месяцев наблюдения.

Pfisterer et al. [26] не нашли значимых различий при сравнении эффективности НСББ (пропранолол, карведилол) и ЭЛ в целях ПП кровотечений из ВУ в сроки наблюдения до 3 лет. Авторами исследования показано, что частота кровотечений через 1 год для НСББ и ЭЛ составила $7,5$ и $9,9\%$ соответственно ($p > 0,05$); через два года – $15,5$ и $16,7\%$ соответственно ($p > 0,05$); через три года – 18 и $19,7\%$ соответственно ($p > 0,05$).

Мы установили, что в обеих сравниваемых группах развилась рефрактерность к проводимой терапии асцита, частота которой была значимо выше в группе больных, получавших НСББ, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛ. Помимо этого, в группе больных, получавших НСББ, увеличилась пропорция пациентов с 3-й степенью асцита.

Singh et al. [21] также отметили значимое увеличение пропорции пациентов с ухудшением течения асцита в группе, получавшей НСББ (пропранолол), в сравнении с группой с выполненным ЭЛ (15 и 5% соответственно, $p = 0,03$), а также увеличение пропорции пациентов с развитием асцита, рефрактерного к диуретикам ($13,7$ и $3,7\%$ соответственно, $p = 0,02$).

Мы также установили, что за 18-месячный период пребывания пациентов в ЛОТП значимо увеличилась пропорция пациентов с ОПП 2–3-й стадий у лиц, получавших НСББ, в сравнении с группой больных, подвергшихся процедуре ЭЛ.

Увеличение доли пациентов с ОПП на фоне приема НСББ в сравнении с больными, получавшими ЭЛ, было отмечено в работе Singh et al. [21]. Так,

ОПП были диагностированы в $26,2\%$ случаев при использовании НСББ и в $12,5\%$ случаев при выполнении ЭЛ, $p = 0,02$.

Lai et al. [27] показали, что использование НСББ у больных, находящихся в ЛОТП, было связано с риском развития 2-й стадии ОПП ($HR = 1,8$; 95% ДИ $1,26–2,57$) у больных с декомпенсированным ЦП (класс С, СТР). Авторы сделали заключение, что у пациентов с декомпенсированным ЦП, ожидающих ТП, использование НСББ нежелательно, так как сопряжено с высоким риском развития ОПП.

Нами установлено, что показатель MELD-Na является самостоятельным (независимым) предиктором развития летального исхода у больных, подвергшихся ЭЛ. Было показано, что риск развития летального исхода у этой категории больных (ОШ Манталя–Хенцеля) зависит от величины показателя MELD-Na. Так, при величине этого показателя >25 баллов ОШ Манталя–Хенцеля равняется $2,077$ (95% ДИ $1,562–2,92$), в случае если MELD-Na <25 баллов, риск развития летального исхода значимо меньше ($ОШ = 0,238$ (95% ДИ $0,155–0,365$); $p < 0,0001$).

Полученные нами факты о MELD-Na как независимом предикторе развития летального исхода при пребывании в ЛОТП подтверждаются исследованием Sinh et al. [21], получивших аналогичные результаты. Lai et al. [27] установили, что риск развития летального исхода у пациентов с ЦП, класс С, СРТ, ожидающих ТП, связан с приемом НСББ ($HR = 1,45$; 95% ДИ $1,03–2,03$).

Мы показали, используя математическую регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса, что развитие летального исхода при приеме НСББ определяют два независимых фактора риска: показатель САД и наличие ОПП ($HR = 2,220$; $p = 0,001$; 95% ДИ $[0,890–5,534]$ и $HR = 4,601$; $p = 0,005$; 95% ДИ $[1,747–11,163]$ соответственно).

Помимо величины показателя MELD-Na к независимым факторам риска развития летального исхода отнесли также величину САД с уровнем <82 мм рт. ст., что подтверждается нашим исследованием [21].

В другом исследовании многофакторный анализ показал, что наличие асцита ($HR 3,901$, 95% ДИ $1,352–11,251$; $p = 0,012$) и ранее существовавшей почечной недостаточности ($HR 4,315$, 95% ДИ $1,054–17,672$; $p = 0,012$) были независимыми факторами риска развития ОПП при использовании НСББ в когорте пациентов с ЦП и ВУ, требующими терапии [22].

Sersté et al. [28] в проспективном исследовании показали, что использование НСББ сопровождалось снижением САД в сравнении с группой больных, не получавших эти препараты (78 ± 3 и 87 ± 5 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,0001$). Среди пациентов, принимавших НСББ в течение 168 дней наблюдения, от-

мечено развитие ОПП у 89,6% (95% ДИ 74,9–95,9%), в то время как у больных, не принимавших НСББ, – у 50,4 (95% ДИ 39,0–60,7); $p = 0,0001$). При проведении многофакторного анализа авторами установлены независимые предикторы развития ОПП: высокий показатель MELD и прием НСББ. Ngwa et al. пришли к заключению, что у пациентов, принимавших НСББ, развитие ОПП в течение 90-дневного периода происходит чаще, чем у больных, не принимавших эти препараты (22 и 11% соответственно, $p = 0,048$) [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием НСББ и выполнение ЭЛ пациентам с ЦП, ВУ и асцитом являются эффективными методами ПП кровотечений из ВУ.

В то же время летальность пациентов, получавших НСББ при ожидании ТП, оказалась выше, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛ.

В группе больных, получавших НСББ, в сравнении с группой подвергшихся ЭЛ увеличилось количество случаев рефрактерности к проводимой терапии асцита диуретическими препаратами, а также произошло увеличение пропорции больных с более тяжелой формой асцита.

Помимо этого, в группе больных, получавших НСББ в течение 18 месяцев пребывания в ЛОТП, значительно увеличилась доля пациентов с ОПП 2–3-й стадий в сравнении с группой больных, подвергшихся процедуре ЭЛ.

Величина показателя MELD-На является самостоятельным (независимым) предиктором развития летального исхода у больных, подвергшихся ЭЛ. От величины показателя MELD-На зависит риск развития летального исхода (ОШ Манталя–Хенцеля) у этой категории больных.

Развитие летального исхода у больных, принимавших НСББ, определяют два независимых фактора риска: низкий уровень показателя САД и наличие ОПП.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022; 76 (1): 202–207. doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018.
2. D'Amico G, Perricone G. Prediction of Decompensation in Patients with Compensated Cirrhosis: Does Etiology Matter? *Curr Hepatology Rep.* 2019; 18: 144–156. doi.org/10.1007/s11901-019-00473-1.
3. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 76 (4): 959–974. doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022.
4. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2022 Mar; 22 Suppl 2: 204–309. doi: 10.1111/ajt.16978.
5. Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A, Burra P. Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver Int.* 2017; 37 (3): 317–327. doi.org/10.1111/liv.13255.
6. 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. doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31.
7. Коробка ВЛ, Пасечников ВД, Коробка РВ, Пак ЕС, Шаповалов АМ. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в комбинации с неселективными β -блокаторами, или самостоятельно, в профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (3): 42–50. Korobka VL, Pasechnikov VD, Korobka RV, Pak ES, Shapovalov AM. Use of endoscopic band ligation alone and in combination with nonselective beta blockers for prevention of variceal bleeding in ascites patients on the liver transplant waiting list. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (3): 42–50. (In Russ.). doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-42-50.
8. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May; 39 (10): 1180–1193. doi: 10.1111/apt.12721.
9. Balcar L, Tonon M, Semmler G, Calvino V, Hartl L, Incicco S et al. Baveno Cooperation: an EASL consortium. Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. *JHEP Rep.* 2022 Jun 3; 4 (8): 100513. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100513.
10. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology.* 2001 Oct; 34 (4 Pt 1): 671–676. doi: 10.1053/jhep.2001.27830. PMID: 11584362.
11. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007 Jan; 45 (1): 223–229. doi: 10.1002/hep.21443.
12. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Nov; 4 (11): 1385–1394. doi: 10.1016/j.cgh.2006.08.007.
13. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010 May;

- 51 (5): 1675–1682. doi: 10.1002/hep.23500. PMID: 20186844.
14. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743–752. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022.
15. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Varikoznoe rasshirenie ven pishchevoda. Prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoy gastroenterologicheskoy organizatsii. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf>.
16. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003; 38 (1): 258–266. doi.org/10.1053/jhep.2003.50315.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012; 2 (Suppl.): 1–138.
18. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [published corrections appears in *J Hepatol*. 2015; 63: 290. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.001]. *J Hepatol*. 2015; 62 (4): 968–974. doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.029.
19. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>.
20. Хубутия МИШ, Восканян СЭ, Сюткин ВЕ, Чуланов ВП, Новрузбеков МС, Пасечников ВД и др. Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени. *Трансплантология*. 2020; 12 (3): 231–244. Khubutiya MSh, Voskanyan SE, Syutkin VE, Chulanov VP, Novruzbekov MS, Pasechnikov VD et al. Recommendations for the prevention and treatment of hepatitis B and C infection in patients on the waiting list for liver transplantation and in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020; 12 (3): 231–244. (In Russ.). doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244.
21. Singh V, Kumar P, Verma N, Vijayvergiya R, Singh A, Bhalla A. Propranolol vs. band ligation for primary prophylaxis of variceal hemorrhage in cirrhotic patients with ascites: a randomized controlled trial. *Hepatol Int*. 2022 Aug; 16 (4): 944–953. doi: 10.1007/s12072-022-10361-4.
22. Scheiner B, Parada-Rodriguez D, Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M, Pfisterer N et al. Non-selective beta-blocker treatment does not impact on kidney function in cirrhotic patients with varices. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Sep; 52 (9): 1008–1015. doi: 10.1080/00365521.2017.1329456.
23. Коробка ВЛ, Пасечников ВД, Коробка РВ, Пак ЕС, Шаповалов АМ, Пасечников ДВ, Шитиков ИВ. Сравнение эффективности неселективных бета-блокаторов и эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода в первичной профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18 (1): 14–20. Korobka VL, Pasechnikov VD, Korobka RV, Pak ES, Shapovalov AM, Pasechnikov DV, Shitikov IV. Comparison of the effectiveness of non-selective β -blockers and endoscopic band ligation of esophageal varices in the primary prevention of bleeding in ascites patients from the waiting list for liver transplantation. *Medical News of North Caucasus*. 2023; 18 (1): 14–20. (In Russ.). doi.org/10.14300/mnnc.2023.18004.
24. Pérez-Ayuso RM, Valderrama S, Espinoza M, Rollán A, Sánchez R, Otarola F et al. Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Ann Hepatol*. 2010 Jan-Mar; 9 (1): 15–22.
25. Wei ZG, Wei FX, Shao ZW, Su GH, Qi XP, Zhang YC. Lowering hepatic venous pressure agent carvedilol versus variceal banding ligation for clinical outcomes of cirrhotic portal hypertension. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Dec 24; 15: 45–57. doi: 10.2147/TCRM.S184863.
26. Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs EM, Bucsics T, Schwabl P, Mandorfer M et al. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr; 47 (7): 966–979. doi: 10.1111/apt.14485.
27. Lai M, Fenton C, Ge J, Rubin J, Lai JC, Cullaro G. Non-selective beta-blockers may lead to stage 2 acute kidney injury and waitlist mortality in child class C cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2023 Sep 27; 7 (10): e0255. doi: 10.1097/HC9.0000000000000255.
28. Sersté T, Njimi H, Degré D, Deltenre P, Schreiber J, Lepida A et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int*. 2015 Aug; 35 (8): 1974–1982. doi: 10.1111/liv.12786. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25611961.
29. Ngwa T, Orman E, Gomez EV, Vuppalandhi R, Kubal C, Chalasani N, Ghabril M. Non-selective beta blocker use is associated with improved short-term survival in patients with cirrhosis referred for liver transplantation. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jan 6; 20 (1): 4. doi: 10.1186/s12876-019-1155-1.

Статья поступила в редакцию 17.01.2024 г.

The article was submitted to the journal on 17.01.2024

ИЗГОТОВЛЕНИЕ СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ЭВЕРОЛИМУСОМ ИЗ ТЕРМОПЛАСТИЧЕСКОГО ПОЛИУРЕТАНА И ПОЛИЛАКТИДА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ 3D-ПЕЧАТИ

М.Т. Беков¹, И.В. Пашков¹, К.С. Смирнов¹, Я.С. Якунин¹, Д.Н. Шилкин², И.С. Чащин³, Н.М. Иванова⁴, О.М. Цирульников^{1, 5}, С.В. Готье^{1, 5}

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Бронхиальные стенозы являются одним из самых частых бронхиальных осложнений, возникающих у реципиентов легких в послеоперационном периоде. Одним из основных методов восстановления проходимости дыхательных путей является стентирование бронхиального дерева. Однако стентирование бронхов сопряжено с рядом осложнений, таких как миграция стента, рост грануляционных тканей по проксимальному и дистальному краям, обтурация просвета мокротой. В данной статье продемонстрирована возможность изготовления стента с лекарственным покрытием эверолимусом из термопластического полиуретана и полилактида с применением технологии 3D-печати.

Ключевые слова: трансплантация легких, бронхиальные осложнения, бронхиальные стенозы, стентирование бронхов, силиконовые стенты, металлические стенты, биodeградируемые стенты, 3D-печать, стенты с лекарственным покрытием.

FABRICATION OF A 3D PRINTED EVEROLIMUS-ELUTING STENT MADE OF THERMOPLASTIC POLYURETHANE AND POLYLACTIDE

M.T. Bekov¹, I.V. Pashkov¹, K.S. Smirnov¹, Ya.S. Yakunin¹, D.N. Shilkin², I.S. Chashchin³, N.M. Ivanova⁴, O.M. Tsurulnikova^{1, 5}, S.V. Gautier^{1, 5}

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

² Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation.

³ Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Moscow, Russian Federation

⁴ Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Bronchial stenoses are one of the most common airways complications after lung transplantation. One of the main methods to restore airway patency is bronchial stenting. However, bronchial stenting is associated with a number of complications, such as stent migration, granulation tissue formation along the proximal and distal edges, and

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

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

mucus obstruction of the lumen. This article demonstrates the possibility of manufacturing an everolimus-eluting stent from thermoplastic polyurethane and polylactide using 3D printing.

Keywords: lung transplantation, airways complications, bronchial stenosis, bronchial stenting, silicone stents, metal stents, bioresorbable stents, 3D printing, drug-eluting stents.

Бронхиальные стенозы (БС) являются одним из самых частых бронхиальных осложнений, возникающих у реципиентов легких в послеоперационном периоде. Существует определенная закономерность между видами бронхиальных осложнений и сроками их возникновения [1]. Наиболее частыми сроками возникновения стенозов являются первые 2–9 месяцев после трансплантации легких (ТЛ) [2]. Стентирование бронхов является общепризнанной методикой восстановления и сохранения просвета с последующей профилактикой их возникновения [3–8].

Исходя из материала изготовления принято выделять две группы стентов, используемых в интер-

венционной пульмонологии: силиконовые и металлические [9]. В отдельную группу следует выделить стенты, изготовленные из биodeградируемых материалов.

Существует несколько вариаций силиконовых стентов, различающихся по форме. К основным видам относят Т-образный стент Монтгомери [10], стент Дюмона [11], Y-образные стенты [12] (рис. 1).

В свою очередь, металлические стенты, используемые в эндоскопической практике, можно разделить на саморасширяющиеся и расширяемые с помощью баллона. Помимо этого, стенты делят на покрытые и непокрытые [13] (рис. 2).

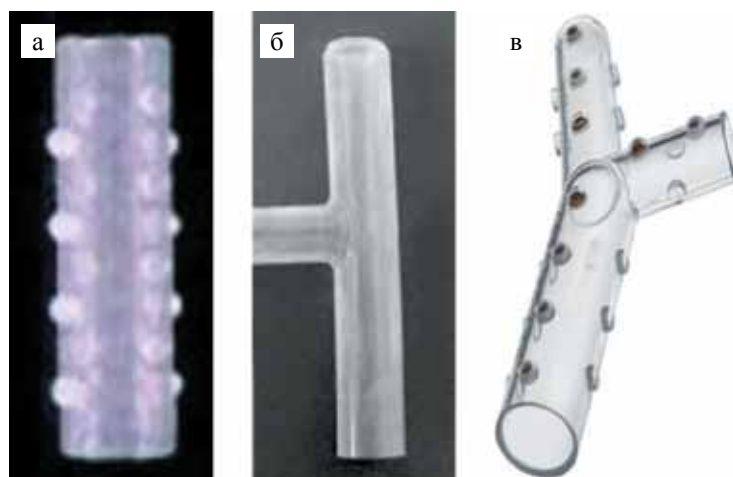


Рис. 1. Основные виды силиконовых стентов: а – стент Дюмона; б – стент Монтгомери; в – Y-образный стент Оки

Fig. 1. Main types of silicone stents: а – Dumon stent; б – Montgomery stent; в – Oki Y-stent

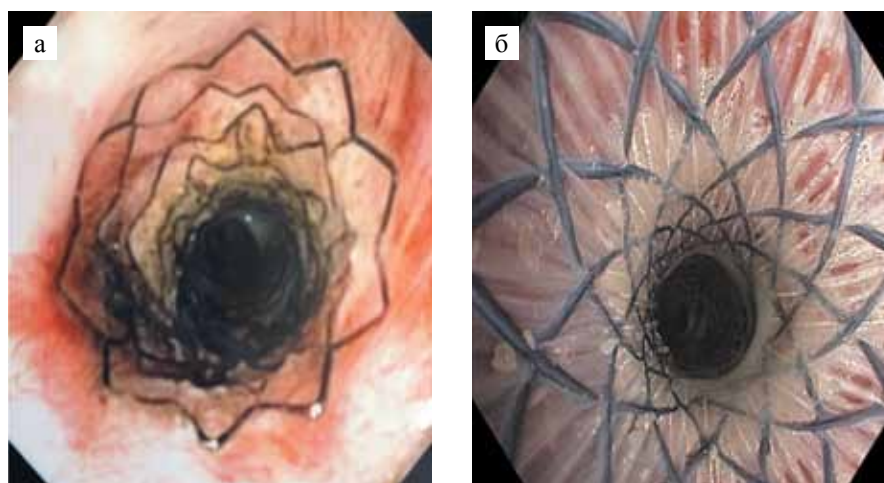


Рис. 2. Виды стентов по покрытию: а – непокрытый металлический стент; б – покрытый металлический стент

Fig. 2. Types of stents by coating: а – uncoated metal stent; б – coated metal stent

ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА

Каждый из рассмотренных вариантов стентов обладает как рядом преимуществ, так и недостатков, определяющим выбор того или иного стента в конкретной клинической ситуации.

К основным осложнениям, связанным с нахождением стента в просвете трахеобронхиального дерева, относятся рост грануляционных тканей, миграция стента, обтурация мокротой.

Миграция стента встречается чаще при использовании силиконовых стентов Дюмона, чем при использовании Y-образных силиконовых или металли-



Рис. 3. Проксимальная миграция стента, установленного в промежуточный бронх, с перекрытием просвета правого верхнедолевого бронха

Fig. 3. Proximal migration of a stent placed in the intermediate bronchus, blocking the lumen of the right superior lobe bronchus

ческих стентов [12]. Миграция может быть вызвана несоответствием размера стента и дыхательных путей, в том числе из-за несоответствия стента анатомии трахеобронхиального дерева. Стенты могут мигрировать как в проксимальном направлении, так и в дистальном. Проксимальная миграция может вызывать острую тяжелую дыхательную недостаточность (рис. 3).

Миграция стента дистально способна вызвать нарушение вентиляции бронхов с развитием ателектаза и пневмонии.

Обтурация стента бронхиальным секретом возникает в результате застоя содержимого, в норме удаляемого из просвета бронхов за счет реснитчатого эпителия. В конечном счете нарушение эвакуации бронхиального содержимого может приводить к колонизации стентов [14]. Как правило, обтурация стента наиболее характерна при использовании длинных силиконовых либо покрытых нитиноловых стентов, а также стентов со сложной конфигурацией (стент Монтгомери, Y-образный стент).

Нахождение стента в просвете трахеобронхиального дерева вызывает местную воспалительную реакцию, приводящую к росту грануляционных тканей [15] (рис. 4).

Причиной воспалительной реакции является локальная тканевая гипоксия, которая активирует каскад, высвобождающий хемокины и цитокины [16]. Конечным результатом является активация и пролиферация фибробластов. Рост грануляционной ткани происходит преимущественно по проксимальному и дистальному краям.

Непокрытые металлические стенты имеют высокую частоту рецидивов стенозов, в том числе за счет прорастания грануляционных тканей в просвет стента [17]. При использовании покрытых металлических

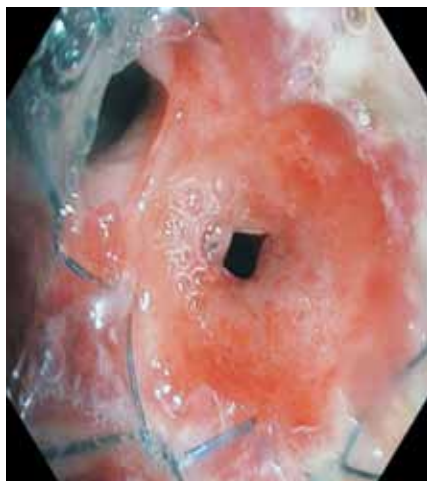


Рис. 4. Рост грануляционных тканей по дистальному краю нитинолового покрытого стента с формированием стеноза

Fig. 4. Granulation tissue growth along the distal edge of the nitinol stent with stenosis formation

стендов отсутствует прорастание грануляционных тканей в просвет стента.

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ СТЕНТЫ

Использование биodeградируемых материалов при изготовлении стентов должно снизить реактивность тканей на нахождение инородного тела в просвете дыхательных путей. Также способность стента к гидролизу и его последующая деградация, вероятно, могут снизить частоту образования биопленок и колонизацию стентов.

Сроки нахождения стента в просвете бронхов также являются предметом дискуссий. Многие авторы сходятся во мнении, что средние сроки должны составлять от 6 до 12 месяцев при условии отсутствия осложнений, требующих извлечения стента или рестентирования [18–19]. Однако H.V.S. Fonesca et al. сообщали о сроках наблюдения реципиентов легких со стентами от 1 года до 7 лет [20]. Зачастую удаление стента из просвета дыхательных путей, особенно при использовании металлических стентов, сопряжено с определенными техническими трудностями, связанными с рисками нарушения каркаса стента при извлечении, что в конечном итоге приводит к возникновению кровотечения, разрыву стенки бронха. Использование биodeградируемых материалов в изготовлении стентов позволяет не прибегать к процедуре удаления стента.

Одним из основных материалов, используемых в создании биodeградируемых стентов, является полидиоксанон (PDS). Данный материал сохраняет механическую прочность в течение 6 недель и полностью гидролизуется через 3–4 месяца [21].

В 2011 году R. Lischke et al. использовали стенты, изготовленные из полидиоксанона, у 6 реципиентов легких с центральными бронхиальными стенозами [22]. Стенты, изготовленные из PDS, имели линейку стандартных размеров, были непокрытыми и имели плетеную форму. Диаметр изделий был от 8 до 17 мм, а длина – от 12 до 30 мм. Суммарно было выполнено 12 имплантаций. У 4 пациентов приходилось прибегать к рестентированию в связи с рецидивом стенозов. Медиана времени до повторного стентирования составила 5 месяцев. В среднем спустя 4 месяца после имплантации стента отмечалась его полная деградация.

СТЕНТЫ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

Способом, потенциально позволяющим снизить частоту возникновения осложнений, связанных со стентированием, а также увеличить терапевтический эффект данного вмешательства, может быть использование стентов с лекарственным покрытием.

Как уже было сказано выше, рост грануляционных тканей по проксимальному и дистальному краям

стендов, имплантированных в просвет трахеобронхиального дерева, в первую очередь связан с развитием локальной воспалительной реакции, конечным звеном которой является пролиферация фибробластов. С похожим механизмом сталкиваются в сердечно-сосудистой хирургии при имплантации стентов в просвет коронарных сосудов. Стенты с лекарственным покрытием нашли широкое применение в эндоваскулярных вмешательствах. Использование препаратов, снижающих пролиферацию фибробластов, в конечном итоге снижает количество осложнений, связанных со стентированием коронарных артерий [23–26].

G.H. Zhu et al. в эксперименте оценивали влияние стентов с покрытием митомицином на развитие стеноза трахеи у кроликов [25]. Материалом стентов являлась смесь из полилактида (PLA) и поликапролактона (PCL). Имплантация выполнялась через трахеотомию с подшиванием стента. С целью усиления повреждения тканей трахеи, и как следствие, пролиферации фибробластов использовали термическое воздействие монополярной коагуляцией. При использовании стентов с митомицином частота развития стенозов была меньше, чем в контрольных группах (повреждение трахеи без имплантации стента и использование силиконового стента без лекарственного покрытия).

Y.K. Chao et al. имплантировали стенты из PCL, покрытые цисплатином, кроликам [26]. Имплантация стентов выполнялась через трахеотомию. Сроки наблюдения составили 5 недель. Спустя указанное время на аутопсии признаков стеноза выявлено не было. Гистологическое исследование показало наличие ресничного эпителия с минимальной лейкоцитарной инфильтрацией подслизистого слоя в зоне нахождения стента.

Одной из основных проблем, возникающих при использовании стентов с лекарственным покрытием, является неконтролируемое и зачастую моментальное высвобождение препарата. Y.B. Lee et al. описали методику фиксации различных молекул на поверхности стента из PLA с использованием полидопамина [27].

M.A. Jumat et al. оценили степень насыщения и высвобождения эверолимуса с использованием полидопамина [28]. В качестве материала был использован полимер PLA. С помощью электронной микроскопии производилась оценка фиксации эверолимуса на поверхности материала. Так, при использовании промежуточного слоя из полидопамина количество эверолимуса на поверхности было значительно больше. Скорость высвобождения эверолимуса в буферном растворе при температуре 37 °C была ниже в образцах, покрытых полидопином.

СОЗДАНИЕ СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 3D-ТЕХНОЛОГИЙ

Стенты, используемые в интервенционной пульмонологии, обладают стандартизированными размерами и формой. Как правило, у каждого производителя имеются различные варианты стентов, отличающиеся длиной и диаметром. Одной из основных причин, вызывающих миграцию стентов, является несоответствие анатомии трахеобронхиального дерева конкретного пациента и стента. Помимо этого, стенты с заводскими параметрами не учитывают локализацию долевого и сегментарного деления бронхов, угол отхождения.

Зачастую с целью адаптации стандартных стентов к анатомии пациента приходится прибегать к укорачиванию стента, созданию дополнительных отверстий, сшиванию нескольких протезов [29]. Данные вмешательства приводят к нарушению конструктивных особенностей, особенно при использовании стентов, имеющих плетение.

3D-печать, также именуемая как аддитивное производство, – это технология изготовления деталей, основанная на создании физического объекта по электронной модели путем послойного добавления материала. 3D-печать изделий нашла широкое применение в медицине [30–31]. По данным компьютерной томографии создается модель трахеобронхиального дерева пациента. Далее с помощью программ моделирования создается модель стента с последующей печатью [32].

Технология моделирования методом наплавления (Fused Deposition Modeling – FDM) является широко применяемым методом аддитивного производства, позволяющим создавать трехмерные объекты путем последовательного, послойного нанесения пластического материала. Данная технология обладает рядом преимуществ, включая относительно низкую стоимость, широкий выбор пластических материалов, возможность печати крупных объектов и доступность принтеров с открытым исходным кодом. Также данная технология позволяет создавать персонализированные модели под каждого конкретного пациента, что крайне важно для достижения наиболее качественного результата лечения.

С использованием программного обеспечения для компьютерного проектирования (Computer Aided Design – CAD) была создана трехмерная модель эндотрахеальных стентов, в которой постарались совместить сильные стороны наиболее распространенных в клинической практике стентов (рис. 5). Целью являлось создание гибкого стента по типу Дюмона, но при этом обладающего прочным каркасом, способным абсорбировать на себя эверолimus.



Рис. 5. Модель стента, спроектированная для дальнейшей печати

Fig. 5. Stent model designed for subsequent printing

В качестве эластичной основы был выбран термопластичный полиуретан. Вторым пластиком был полилактид ввиду его высокой жесткости и гигроскопичности. После подготовки модели к печати использовали 3D-принтер, способный печатать одновременно 2 различными материалами.

Пластиковый филамент загружался в принтер и подавался в печатающую головку 3D-принтера. Под воздействием экструдера пластик экструзировался через сопло в виде тонкой нити, которая последовательно наносилась на поверхность основы. После нанесения каждого слоя пластик охлаждался, что приводило к его затвердеванию. Это обеспечивало структурную целостность слоя перед нанесением следующего. Постепенно, слой за слоем формировался желаемый трехмерный объект (рис. 6).

Лекарственное покрытие стента эверолимусом проводилось с созданием промежуточного слоя из полидопамина. С целью полимеризации допамина

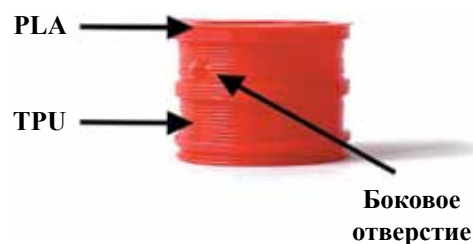


Рис. 6. Модель стента, изготовленная по технологии 3D-печати (стрелками указаны: PLA – кольца из полилактида; TPU – каркас стента из термопластичного полиуретана; боковое отверстие – отверстия, создаваемые с двух сторон стента с целью облегченной имплантации)

Fig. 6. Model of a 3D printed stent made by 3D printing (arrows indicate: PLA – polylactide rings; TPU – stent frame made of thermoplastic polyurethane; боковое отверстие – holes created on both sides of the stent in order to facilitate implantation)

заготовки помещались в буферный раствор Трис-HCl с pH 7,4. Также в раствор добавлялся гидрохлорид допамина в соотношении 2 мг на 1 мл раствора буфера. В качестве катализатора реакции и оксиданта использовался персульфат аммония в соотношении 1 : 2 к гидрохлориду допамина [33]. Реакция поли-

меризации проводилась при комнатной температуре и в темном помещении. Спустя 24 часа отмечалось изменение цвета раствора и заготовок на темно-коричневый (рис. 7).

Стенты промывались в дистиллированной воде и помещались в раствор эверолимуса на 24 часа. Спустя указанный период стенты извлекались и повторно промывались в дистиллированной воде.

Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Съемку изображений вели в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2 кВ. Перед съемкой образцы помещали на поверхность алюминиевого столика диаметром 25 мм, фиксировали при помощи проводящего углеродного скотча и напыляли на него проводящий слой углерода толщиной 20 нм (рис. 8).



Рис. 7. Слева – стент до создания промежуточного слоя из полидопамина; справа – стент с промежуточным слоем из полидопамина

Fig. 7. Left – stent before creation of polydopamine intermediate layer; right – stent with polydopamine intermediate layer

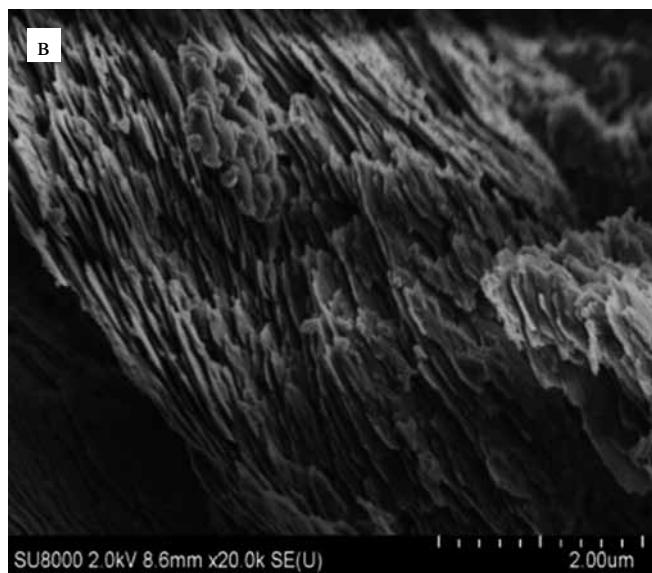
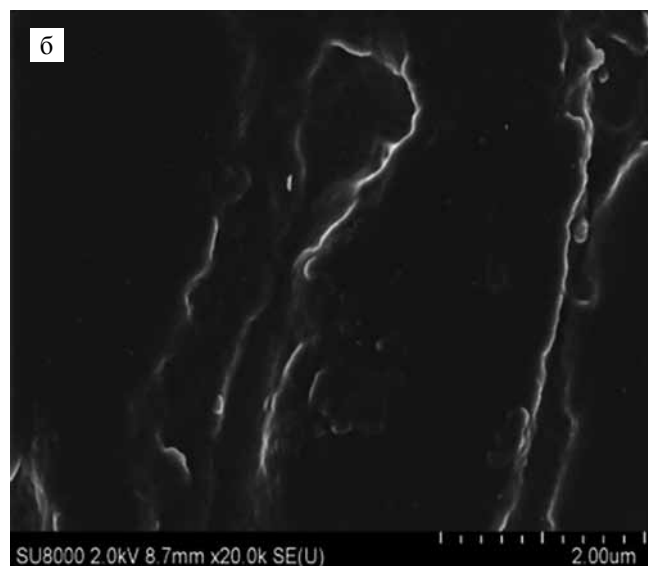
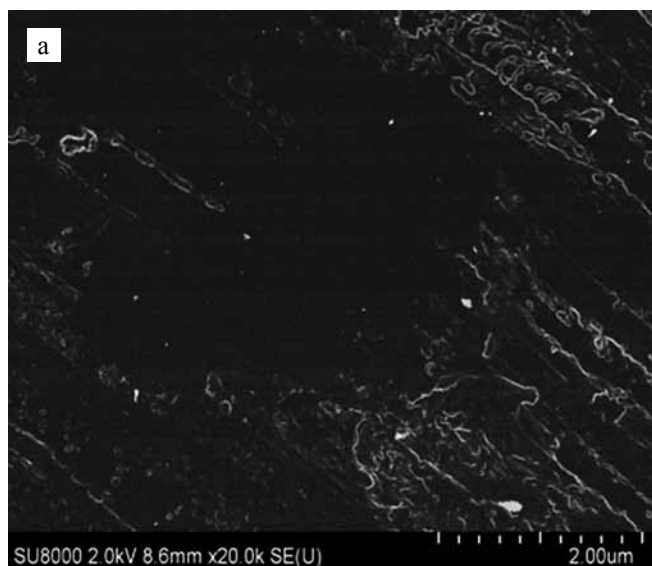


Рис. 8. Микрофотографии образцов стента: а – после изготовления; б – после покрытия полидопамином; в – после покрытия полидопамином и эверолимусом

Fig. 8. Microphotographs of stent samples: а – after fabrication; б – after coating with polydopamine; в – after coating with polydopamine and everolimus

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальные осложнения (БО), в частности бронхиальные стенозы, снижают продолжительность жизни реципиентов легких и ее качество. Проблема БО сопряжена с хирургическими аспектами выполнения трансплантации, включающими технику изъятия, методику консервации органа, способы выполнения бронхиального анастомоза, с течением послеоперационного периода, включающим сроки ИВЛ, эпизоды отторжения, возникновение инфекций, схемой иммуносупрессивной терапии, патофизиологическими процессами, связанными с ишемией бронхиальной стенки.

Стоит отметить, что в связи с высокой частотой рецидивов не существует единого мнения об эффективных способах коррекции бронхиальных стенозов у реципиентов легких. Одним из основных методов восстановления просвета является стентирование бронхов.

Использование технологии 3D-печати позволяет создать стент, максимально повторяющий анатомию дыхательных путей пациента. Материалы, используемые в 3D-печати, могут быть биоразлагаемыми.

Эверолимус, являясь антипролиферативным лекарственным препаратом, способен уменьшить пролиферацию фибробластов, тем самым подавляя рост грануляционных тканей. Это свойство активно используется в эндоваскулярной хирургии при создании коронарных стентов с лекарственным покрытием.

В данной статье приведен опыт создания бронхиальных стентов с лекарственным покрытием с помощью технологии 3D-печати. Оценка действия данных стентов *in vivo* на экспериментальных животных является следующим этапом нашей работы.

Авторы благодарят отдел структурных исследований ИОХ РАН за исследование образцов методом электронной микроскопии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ, Channick CL, Santacruz JF, Mehta AC, Nathan SD. The diagnosis and management of airway complications following lung transplantation. *Chest*. 2017 Sep; 152 (3): 627–638. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.021.
2. Delbove A, Senage T, Gazengel P, Tissot A, Lacoste P, Cellerin L et al. Incidence and risk factors of anastomotic complications after lung transplantation. *Ther Adv Respir Dis*. 2022 Jan-Dec; 16: 17534666221110354. doi: 10.1177/17534666221110354.
3. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2015; 25 (1): 55–75. doi: 10.1016/j.thor-surg.2014.09.008.
4. 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. *J Heart Lung Transplant*. 2018 May; 37 (5): 548–563. doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1309.
5. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jan; 131 (1): 198–203. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.06.053.
6. Chhajed PN, Tamm M, Glanville AR. Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004 Aug; 25 (4): 413–423. doi: 10.1055/s-2004-832714.
7. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, Feng J, Budev M et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2007 Aug; 84 (2): 401–409, 409.e1–4. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.05.018.
8. Паиков ИВ, Беков МТ, Латыпов РА, Олешкевич ДО, Шигаев ЕФ, Лебедев ЕВ и др. Случай успешного лечения синдрома исчезающего промежуточного бронха после трансплантации легких. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 183–191. Pashkov IV, Bekov MT, Latypov RA, Oleshkevich DO, Shigaev EF, Lebedev EV et al. Successful treatment of vanishing bronchus intermedius syndrome following lung transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 183–191. doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-183-191.
9. Chin CS, Little V, Yun J, Weiser T, Swanson SJ. Airway stents. *Ann Thorac Surg*. 2008 Feb; 85 (2): S792–S796.
10. Montgomery WW. T-tube tracheal stent. *Arch Otolaryngol*. 1965; 82 (3): 320–321.
11. Dumon JF. Indwelling tracheobronchial prosthesis. *Chest*. 1988; 94: 68S.
12. Lee P, Mehta AC. Airway stents. *Interventional Bronchoscopy: A Clinical Guide*. 2013: 177–187.
13. Folch E, Keyes C. Airway stents. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018 Mar; 7 (2): 273–283. doi: 10.21037/acs.2018.03.08.
14. Grosu HB, Eapen GA, Morice RC, Jimenez CA, Casal RF, Almeida FA et al. Stents are associated with increased risk of respiratory infections in patients undergoing airway interventions for malignant airways disease. *Chest*. 2013 Aug; 144 (2): 441–449. doi: 10.1378/chest.12-1721.
15. Беков МТ, Паиков ИВ, Можейко НП, Латыпов РА, Олешкевич ДО, Смирнов КС и др. Использование криотехнологий в трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 31–37. Bekov MT, Pashkov IV, Mozheiko NP, Latypov RA, Oleshkevich DO, Smirnov KS et al. Cryotechnology in

- lung and heart-lung transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 31–37. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-31-37.
16. Ito T, Connett JM, Kunkel SL, Matsukawa A. The linkage of innate and adaptive immune response during granulomatous development. *Front Immunol*. 2013 Jan 31; 4: 10.
17. Mulligan MS. Endoscopic management of airway complications after lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am*. 2001 Nov; 11 (4): 907–915.
18. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Jan 15; 6 (1): 79–93. doi: 10.1513/pats.200808-094GO.
19. Пашков ИВ, Беков МТ, Готье СВ. Бронхиальные осложнения после трансплантации легких. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (1): 140–149. Pashkov IV, Bekov MT, Gautier SV. Bronchial complications after lung transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (1): 140–149. doi: 10.15825/1995-1191-2021-1-140-149.
20. Fonseca HV, Iuamoto LR, Minamoto H, Abdalla LG, Fernandes LM, Camargo PC et al. Stents for bronchial stenosis after lung transplantation: should they be removed? *Transplant Proc*. 2015 May; 47 (4): 1029–1032. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.005.
21. Zilberman M, Nelson KD, Eberhart RC. Mechanical properties and *in vitro* degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005 Aug; 74 (2): 792–799. doi: 10.1002/jbm.b.30319.
22. Lischke R, Pozniak J, Vondrys D, Elliott MJ. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Sep; 40 (3): 619–624. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.12.047.
23. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet*. 2003 Jan 18; 361 (9353): 247–249. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12275-1.
24. Van der Hoeven BL, Pires NM, Warda HM, Oemrawsingh PV, van Vlijmen BJ, Quax PH et al. Drug-eluting stents: results, promises and problems. *Int J Cardiol*. 2005 Mar 10; 99 (1): 9–17. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.01.02.
25. Zhu GH, Ng AH, Venkatraman SS, Boey FY, Wee AL, Trasti SL, Yee Lim LH. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope*. 2011 Oct; 121 (10): 2234–2239. doi: 10.1002/lary.22175.
26. Chao YK, Liu KS, Wang YC, Huang YL, Liu SJ. Biodegradable cisplatin-eluting tracheal stent for malignant airway obstruction: *in vivo* and *in vitro* studies. *Chest*. 2013 Jul; 144 (1): 193–199. doi: 10.1378/chest.12-2282.
27. Lee YB, Shin YM, Lee JH, Jun I, Kang JK, Park JC, Shin H. Polydopamine-mediated immobilization of multiple bioactive molecules for the development of functional vascular graft materials. *Biomaterials*. 2012 Nov; 33 (33): 8343–8352. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.08.011.
28. Jumat MA, Chevallier P, Mantovani D, Saidin S. Everolimus immobilisation using polydopamine intermediate layer on poly (l-lactic acid)/poly (d-lactic acid) scaffold for sustainable anti-proliferative drug release. *Materials Today Communications*. 2022; 31: 103720. doi: 10.1016/j.mtcomm.2022.103720.
29. Sethi S, Gildea TR, Almeida FA, Cicienia JC, Machuzak MS. Clinical success stenting distal bronchi for «lobar salvage» in bronchial stenosis. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018 Jan; 25 (1): 9–16. doi: 10.1097/LBR.0000000000000422.
30. Гуцин ДК, Шилкин ДН, Волков СС, Зеленикин ММ. Применение трехмерного моделирования и 3D-печати в рамках хирургического планирования гемодинамической коррекции сложного врожденного порока сердца у ребенка 1 года 7 месяцев. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2022; 19 (3): 236–238. Gushchin DK, Shilkin DN, Volkov SS, Zelenikin MM. Use of 3D-modeling and 3D-printing in the surgical planning of univentricular repair of complex congenital heart disease in a 1 year 7 month old child. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2022; 19 (3): 236–238. (in Russ.). doi: 10.24022/1810-0686-2022-19-3-236-238.
31. Шилкин ДН, Зеленикин ММ, Волков СС, Гуцин ДК. 3D-печать – современный способ визуализации в хирургии врожденных пороков сердца. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2021; 22 (S3): 112–112. Shilkin DN, Zelenikin MM, Volkov SS, Gushchin DK. 3D-pechat' – sovremennyyu sposob vizualizatsii v khirurgii vrozhdennykh porokov serdtsa. *The bulletin of Bakoulev center. Cardiovascular diseases*. 2021; 22 (S3): 112–112.
32. Cheng GZ, San Jose Estepar R, Folch E, Onieva J, Gangadharan S, Majid A. Three-dimensional printing and 3D slicer: powerful tools in understanding and treating structural lung disease. *Chest*. 2016 May; 149 (5): 1136–1142. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.001.
33. Wei Q, Zhang F, Li J, Li B, Zhao C. Oxidant-induced dopamine polymerization for multifunctional coatings. *Polymer Chemistry*. 2010; 1 (9): 1430–1433. doi: 10.1039/C0PY00215A.

Статья поступила в редакцию 11.01.2024 г.
The article was submitted to the journal on 11.01.2024

СТРАТЕГИЯ ПРЕВЕНТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНО-АРТЕРИАЛЬНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ С ОЖИДАЕМОЙ ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ИШЕМИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Е.А. Спирина, А.И. Скокова, А.К. Солодовникова, А.С. Игнаткина, А.А. Кузнецова, Г.Б. Глинкин

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

Трансплантация сердца (ТС) с экстремально (более 6 ч) длительной ишемией донорского сердца сопряжена с риском тяжелой дисфункции сердечного трансплантата. Продемонстрирована высокая эффективность превентивной (предоперационное начало) вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО) с целью предупреждения тяжелых гемодинамических нарушений при кардиохирургических вмешательствах. **Цель исследования:** определение влияния превентивной ВА ЭКМО на течение периоперационного периода при ТС с ожидаемой продолжительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч. **Материалы и методы.** Обследовали 38 реципиентов – 33 (86,8%) мужчин и 5 (13,2%) женщин, возраст 11–66 лет ($44,7 \pm 12,0$) (медиана 48,0). У 15 (39,5%) реципиентов применили предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения (МПК) методом периферической ВА ЭКМО, у 6 из которых по превентивной методике. Реципиенты ($n = 38$) были разделены на 3 группы: 1) «без ВА ЭКМО» ($n = 23$); 2) «преТС ВА ЭКМО» ($n = 9$) – предтрансплантационная ВА ЭКМО как мост к ТС; 3) «превентивная ВА ЭКМО» ($n = 6$). **Результаты.** В «превентивная ВА ЭКМО» продолжительность ИК ($94,0 [85,5; 102,8]$ мин) и период реперфузии ($20,0 [18,3; 27,6]$ мин) были короче ($p < 0,05$) по сравнению с «без ВА ЭКМО» ($161,0 [122; 191,5]$ и $60,0 [55,3; 70,5]$ мин) и «преТС ВА ЭКМО» ($127,0 [117; 150,3]$ и $35,0 [27,8; 48,8]$ мин). В «преТС ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО» вазоактивный/инотропный индекс были меньше ($p < 0,05$) по сравнению с реципиентами группы «без ВА ЭКМО» – соответственно $12,1 [11,2; 14,0]$ и $12,5 [11,7; 14,8]$ против $16,0 [15,0; 18,5]$. По частоте развития тяжелой первичной дисфункции группы не отличались. Группы «преТС ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО» характеризовались меньшей продолжительностью ИВЛ по сравнению с «без ВА ЭКМО» ($11,7 [10,0; 16,5]$ и $12,7 [11,3; 18,4]$ соответственно против $14,5 [13,0; 19,3]$). Группы «без ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО» не различались по потребности в послеоперационной ЗПТ – соответственно $21,7$ и $16,7\%$. Группы не различались по продолжительности лечения в ОРИТ и госпитальной летальности – 0% («превентивная ВА ЭКМО»), $8,7\%$ («без ВА ЭКМО») и $11,1\%$ («преТС ВА ЭКМО»). **Заключение.** Превентивная ВА ЭКМО при ТС с экстремально длительной ишемией сердечного трансплантата способствует сокращению продолжительности ИК, периода реперфузии, послеоперационной ИВЛ, снижению потребности в инотропной поддержке.

Ключевые слова: трансплантация сердца, длительное время ишемии, превентивная ВА ЭКМО.

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 190-35-62. E-mail: popctov_vit@mail.ru, livertranspl@mail.ru

Corresponding author: Vitaly Poptsov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (495) 190-35-62. E-mail: popctov_vit@mail.ru; livertranspl@mail.ru

STRATEGY FOR PROPHYLACTIC APPLICATION OF PERIPHERAL VA-ECMO IN TRANSPLANTATION INVOLVING EXPECTED EXTREMELY PROLONGED ISCHEMIA TIME

V.N. Poptsov, V.M. Zakharevich, E.A. Spirina, A.I. Skokova, A.K. Solodovnikova, A.S. Ignatkina, A.A. Kuznetsova, G.B. Glinkin

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

Heart transplantation (HT) with extremely prolonged (>6 hours) graft ischemia is associated with severe cardiac graft dysfunction. The high efficiency of prophylactic (preoperative initiation) veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) to prevent severe hemodynamic disorders during cardiac surgery has been demonstrated. **Objective:** to determine the effect of prophylactic VA-ECMO on the perioperative period in HT with an expected graft ischemia >6 hours. **Materials and methods.** Thirty-eight recipients (33 (86.8%) males and 5 (13.2%) females), age 11–66 (44.7 ± 12.0) years (median 48.0 years) were examined. Pre-transplant mechanical circulatory support (MCS) using peripheral VA-ECMO was applied in 15 (39.5%) recipients, in 6 of whom by prophylactic technique. The recipients ($n = 38$) were divided into 3 groups: 1) «no pre-HT VA-ECMO» ($n = 23$); 2) «pre-HT VA-ECMO» ($n = 9$) – pre-transplant VA-ECMO as a bridge to HT; 3) «prophylactic VA-ECMO» ($n = 6$). **Results.** In «prophylactic VA-ECMO» group, extracorporeal circulation (ECC) ($94.0 [85.5; 102.8]$ min) and reperfusion time ($20.0 [18.3; 27.6]$ min) were shorter ($p < 0.05$) compared to «no pre-HT VA-ECMO» ($161.0 [122; 191.5]$ and $60.0 [55.3; 70.5]$ min) and «pre-HT VA-ECMO» ($127.0 [117; 150.3]$ and $35.0 [27.8; 48.8]$ min) groups. The vasoactive-inotropic score was lower ($p < 0.05$) in «pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO» groups compared to recipients in «no pre-HT VA-ECMO» group, $12.1 [11.2; 14.0]$ and $12.5 [11.7; 14.8]$ vs. $16.0 [15.0; 18.5]$, respectively. The groups did not differ in terms of incidence of severe primary dysfunction. The «pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO» groups were characterized by shorter duration of mechanical ventilation (MV) compared with «no pre-HT VA-ECMO» group ($11.7 [10.0; 16.5]$ and $12.7 [11.3; 18.4]$, respectively, vs. $14.5 [13.0; 19.3]$). The «no pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO» groups did not differ in the need for postoperative MST, 21.7% and 16.7%, respectively. The groups did not differ in terms of length of stay in the intensive care unit (ICU) and in-hospital mortality – 0% («prophylactic VA-ECMO») and 8.7% («no pre-HT VA-ECMO») and 11.1% («pre-HT VA-ECMO»), respectively. **Conclusion.** Prophylactic VA-ECMO in HT with extremely prolonged cardiac graft ischemia reduces ECC duration, reperfusion period, postoperative mechanical ventilation period, and the need for inotropic therapy.

Keywords: heart transplantation, prolonged ischemia time, prophylactic VA-ECMO.

ВВЕДЕНИЕ

Предполагаемая длительная ишемия донорского сердца является одним из критериев расширенного донорства сердца [1]. Хотя пределы допустимой продолжительности ишемии донорского сердца до сих пор не определены и продолжают оставаться предметом научных исследований, в соответствии с международными рекомендациями длительность ишемии сердечного трансплантата не должна превышать 4 ч [2, 8]. Ранее проведенные исследования показали, что время ишемии донорского сердца более 4 ч достоверно повышает риск развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата, требующей применения механической поддержки кровообращения (МПК) [3]. Положительный опыт немногочисленных трансплантаций со сроком ишемии сердечного трансплантата 4–6 ч и более демонстрирует возможность результативного выполнения пересадки с длительностью фармакохолодовой консервации донорского сердца свыше рекомендуемого порогового (не более 4 ч) значения [1, 4–7].

Методика превентивного применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО) при кардиохирургических операциях рассматривается в качестве одного из перспективных направлений улучшения результатов оперативного вмешательства у пациентов высокого операционного риска [9, 10].

Предпосылкой к проведению данного исследования явилось предположение, что выполнение трансплантации сердца (ТС) с предполагаемой чрезмерно длительной (более 6 ч) продолжительностью ишемии сердечного трансплантата в условиях превентивной ВА ЭКМО будет способствовать поддержанию системной гемодинамики в предперфузионном периоде, сокращению времени реперфузии (временной интервал между снятием зажима с аорты и окончанием искусственного кровообращения – ИК), общей длительности ИК, снижению дозировок кардиотонических препаратов и обеспечит своевременный переход с искусственного на вспомогательное кровообраще-

ние в случае развития тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата.

Целью исследования явилось определение влияния превентивной ВА ЭКМО на течение периоперационного периода при ТС с ожидаемой продолжительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 38 реципиентов – 33 (86,8%) мужчин и 5 (13,2%) женщин в возрасте от 11 до 66 лет ($44,7 \pm 12,0$, медиана 48,0), которым с 01.01.2011 по 31.12.2021 г. была выполнена первичная ($n = 37$; 97,4%) или повторная ($n = 1$; 2,6%) ТС (ретрансплантация) с продолжительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч, что составило 2,5% от общего количества ТС ($n = 1500$) за анализируемый период. Во всех наблюдениях трансплантация с экстремально длительной (6 ч и более) ишемией донорского сердца была обусловлена территориальной удаленностью донорской базы от трансплантационного центра.

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

У 15 (39,5%) реципиентов применили краткосрочную предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения методом периферической ВА ЭКМО, у 6 из которых по методике **превентивного применения**, у 4 (10,5%) – длительную МПК методом имплантируемого обхода левого желудочка. Продолжительность применения ВА ЭКМО ($n = 9$) по методике предтрансплантационной МПК перед ТС составила 1–6 сут ($2,1 \pm 0,8$), по превентивной методике ($n = 6$) – 22–73 мин (44 ± 12).

Пациенты в зависимости от отсутствия или применения предтрансплантационной краткосрочной МПК методом периферической ВА ЭКМО были разделены на 3 группы: 1) без предтрансплантационной ВА ЭКМО – группа «без ВА ЭКМО» ($n = 23$); 2) с предтрансплантационной ВА ЭКМО как мост к ТС – группа «преТС ВА ЭКМО» ($n = 9$); 3) с предтрансплантационной ВА ЭКМО по превентивной методике применения – группа «превентивная ВА ЭКМО» ($n = 6$).

Для трансплантации использовали сердца от доноров с констатированной смертью головного мозга, которая была установлена в строгом соответствии с регламентирующими документами.

Для проведения ВА ЭКМО использовали перфузионные аппараты для экстракорпорального кровообращения: Medtronic Bio-Console, RotaFlow Console, Cardiohelp-i, Medos. Для заполнения экстракорпорального контура использовали официальные сбалансированные электролитные растворы в объеме до 2000 мл с добавлением 5000 Ед нефракционированного гепарина.

Во всех наблюдениях применили периферическую методику канюляции бедренных сосудов. Для дренажа крови в экстракорпоральный контур использовали периферические однопросветные армированные венозные канюли размером 21–26 F в зависимости от антропометрических параметров реципиента. Глубина инсталляции венозной канюли составляла 30–35 см от поверхности кожи и определялась ростовыми параметрами реципиента. Глубина расположения венозной канюли в нижней полой вене контролировалась с помощью транспищеводного эхокардиографического исследования для избежания ее конкуренции с венозной канюлей контура ИК.

Для возврата артериализованной крови из экстракорпорального контура в системное кровообращение использовали артериальные периферические бедренные канюли размером 15–17 F в зависимости от антропометрических параметров реципиента, устанавливаемые через общую бедренную артерию.

При превентивной методике применения ВА ЭКМО объемная скорость экстракорпорального кровотока в предперфузионном периоде составляла от 1,2 до 1,5 л/мин. В постперфузионном периоде объемная скорость экстракорпорального кровотока зависела от начальной функции сердечного трансплантата. При адекватном функционировании пересаженного сердца объемную скорость экстракорпорального кровотока поддерживали на уровне 1,0–1,5 л/мин в течение не более 3 суток (протективный режим). В случае развития первичной дисфункции сердечного трансплантата объемная скорость экстракорпорального кровотока и продолжительность применения ВА ЭКМО зависела от характера и выраженности нарушения его насосной функции.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (Start Soft Inc. США), Biostat и SPSS. Полученные статистические данные объединялись в вариационные ряды в соответствии с характером распределения на исследовательские группы. Полученные данные представлены в виде количественных (числовых) и категориальных показателей. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Значения числовых показателей представлены в виде среднего

значения со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), медианы (Me) с нижним [Q1 (25%)] и верхним [Q3 (75%)] квартилями. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. В зависимости от нормальности распределения сравнение двух групп по количественному показателю производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие $p < 0,05$. Для сравнения категориальных показателей использовали кси-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ предтрансплантационного статуса реципиентов 3 исследованных групп реци-

пиентов сердца показал, что при отсутствии различий в возрасте, поле, антропометрических показателях (вес, площадь поверхности тела, ИМТ), характере основного заболевания клинические проявления ХСН были более ($p < 0,05$) выражены у реципиентов, у которых применили ВА ЭКМО перед ТС (группа «пре-ТС ВА ЭКМО» и группа «превентивная ВА ЭКМО») (табл. 1). Дотрансплантационные нарушения системной и центральной гемодинамики перед началом МПК у реципиентов группы «преТС ВА ЭКМО» были более значимыми, что выражалось достоверно низкими значениями АДср., ЛСС, СИ и достоверно высокими значениями ДПП, ДЛАСр., ЗДЛА по сравнению с группой «без ВА ЭКМО» или с обеими группами – «без ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО».

Таблица 1

Предтрансплантационная клиническая характеристика и результаты лабораторно-инструментального обследования реципиентов с и без предтрансплантационной ВА ЭКМО при трансплантации с ишемией сердечного трансплантата >6 ч ($n = 38$)

Pre-transplant clinical characteristics and laboratory and instrumental findings for transplantation with cardiac graft ischemia >6 hours in recipients with and without pre-transplant VA-ECMO ($n = 38$)

Показатель	Ишемия сердечного трансплантата >6 ч			Достоверность различия (p) между		
	без ВА ЭКМО	преТС ВА ЭКМО	превентивная ВА ЭКМО	А	Б	В
1	2	3	4	5	6	7
Количество наблюдений	23	9	6			
Возраст, лет						
$M \pm \sigma$	$49,0 \pm 9,9$	$48,8 \pm 11,9$	$50,5 \pm 8,7$	0,962	0,738	0,770
Me	48,0	52,0	49,0			
[Q1; Q3]	[46,0; 57,0]	[39,5; 57,0]	[45,0; 54,0]			
Пол						
Женщины, n/%	1/4,3	2/22,2	2/33,3	0,184	0,100	1,000
Вес, кг						
$M \pm \sigma$	$81,4 \pm 15,6$	$84,8 \pm 18,6$	$84,8 \pm 20,5$	0,603	0,659	1,000
Me	79,5	91,0	88,5			
[Q1; Q3]	[70,0; 88,3]	[74,8; 97,5]	[74,5; 98,8]			
Поверхность тела, m^2						
$M \pm \sigma$	$1,92 \pm 0,23$	$2,01 \pm 0,26$	$1,95 \pm 0,28$	0,345	0,787	0,678
Me	1,90	2,1	2,0			
[Q1; Q3]	[1,79; 2,10]	[1,90; 2,10]	[1,89; 2,10]			
ИМТ, kg/m^2						
$M \pm \sigma$	$26,7 \pm 4,4$	$28,5 \pm 6,7$	$28,8 \pm 7,4$	0,378	0,376	0,936
Me	26,4	28,5	28,9			
[Q1; Q3]	[24,2; 28,4]	[23,9; 31,8]	[23,1; 34,7]			
Основное заболевание:						
ДКМП, n/%	10/43,5	4/44,4	2/33,3	1,000	1,000	1,000
ИБС, n/%	11/47,8	5/55,6	4/66,7	1,000	0,651	1,000
ФК по NYHA						
$M \pm \sigma$	$3,1 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,2$	0,001	0,001	0,652
Me	3,0	4,0	4,0			
[Q1; Q3]	[3,0; 3,0]	[3,8; 4,0]	[4,0; 4,0]			
ДПП, мм рт. ст.						
$M \pm \sigma$	$7,8 \pm 3,8$	$12,6 \pm 5,1$	$6,5 \pm 2,3$	0,007	0,434	0,017
Me	7,0	13,5	6,0			
[Q1; Q3]	[5,0; 10,0]	[8,8; 18,0]	[4,8; 7,8]			

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
ДЛАСр., мм рт. ст. М ± σ Me [Q1; Q3]	24,7 ± 8,1 24,0 [19,0; 27,0]	31,2 ± 7,7 31,0 [26,8; 36,0]	26,0 ± 4,8 26,5 [25,3; 27,5]	0,047	0,712	0,167
ЗДЛА, мм рт. ст. М ± σ Me [Q1; Q3]	17,5 ± 4,9 15,0 [12,0; 18,0]	22,0 ± 5,1 22,0 [18,0; 25,0]	16,0 ± 2,8 15,0 [14,0; 17,0]	0,028	0,481	0,022
СИ, л/мин/м ² М ± σ Me [Q1; Q3]	1,95 ± 0,39 2,0 [1,7; 2,3]	1,61 ± 0,34 1,6 [1,2; 1,7]	1,88 ± 0,50 2,0 [1,8; 2,1]	0,029	0,714	0,232
ТПГ, мм рт. ст. М ± σ Me [Q1; Q3]	7,2 ± 2,8 7,0 [5,0; 8,6]	8,5 ± 2,5 8,0 [7,5; 9,3]	8,5 ± 3,3 7,5 [6,0; 10,0]	0,234	0,037	1,000
ЛСС, ед. Вуда М ± σ Me [Q1; Q3]	2,1 ± 0,8 1,6 [1,3; 3,1]	2,8 ± 0,9 2,6 [2,1; 3,7]	2,5 ± 0,4 2,5 [2,3; 2,7]	0,040	0,250	0,460
ФИЛЖ, % М ± σ Me [Q1; Q3]	25,7 ± 8,1 24,0 [18,0; 29,0]	20,1 ± 8,9 18,0 [13,0; 22,5]	17,5 ± 7,0 18,8 [12,3; 23,5]	0,097	0,032	0,559
Митральная регургитация, степень М ± σ Me [Q1; Q3]	1,9 ± 0,7 2,0 [1,7; 2,3]	2,8 ± 0,3 2,7 [2,4; 2,9]	2,3 ± 0,5 2,3 [2,2; 2,6]	0,001	0,202	0,030
Трикуспидальная регургитация, степень М ± σ Me [Q1; Q3]	1,8 ± 0,5 2,0 [1,0; 2,0]	2,7 ± 0,5 2,6 [2,3; 3,0]	2,2 ± 0,3 2,2 [2,1; 2,7]	0,001	0,074	0,048
Hb, г/дл М ± σ Me [Q1; Q3]	13,4 ± 3,4 13,7 [12,1; 15,9]	11,0 ± 1,8 11,0 [9,8; 11,8]	14,9 ± 4,1 14,8 [14,5; 15,3]	0,055	0,487	0,024
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л М ± σ Me [Q1; Q3]	202,2 ± 73,5 194,0 [144,0; 240,0]	77,6 ± 36,4 74,0 [60,2; 85,4]	221,8 ± 39,7 232,0 [204,5; 249,3]	0,001	0,538	0,001
Общий белок, ммоль/л М ± σ Me [Q1; Q3]	74,7 ± 6,0 76,3 [70,9; 78,5]	68,2 ± 5,5 66,0 [65,1; 72,0]	73,3 ± 2,5 73,1 [71,6; 74,7]	0,009	0,585	0,055
Мочевина, ммоль/л М ± σ Me [Q1; Q3]	8,2 ± 2,5 7,5 [6,3; 9,2]	10,5 ± 2,6 10,0 [8,2; 13,0]	8,1 ± 1,3 7,9 [7,2; 8,7]	0,028	0,926	0,058
Креатинин, мкмоль/л М ± σ Me [Q1; Q3]	99,5 ± 29,9 91,9 [80,2; 121,8]	106,8 ± 25,2 103,5 [84,3; 125,4]	84,9 ± 23,7 85,7 [75,7; 94,9]	0,523	0,279	0,115

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
О. билирубин, мкмоль/л						
M ± σ	26,9 ± 20,2	46,5 ± 18,9	23,1 ± 7,9	0,018	0,659	0,014
Me	20,7	41,2	20,8			
[Q1; Q3]	[13,7; 35,0]	[20,8; 62,0]	[17,1; 26,7]			
МНО						
M ± σ	1,19 ± 0,11	1,46 ± 0,48	1,25 ± 0,23	0,015	0,359	0,340
Me	1,20	1,40	1,30			
[Q1; Q3]	[1,10; 1,30]	[1,20; 1,64]	[1,10; 1,40]			

Примечание. А – различие (р) «без ВА ЭКМО» и «преТС ВА ЭКМО»; Б – различие (р) «без ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО»; В – различие (р) «преТС ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО»; ИМТ – индекс массы тела; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ДПП – давление правого предсердия; ДЛАСр. – среднее давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СИ – сердечный индекс; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; Hb – гемоглобин; МНО – международное номенклатурное отношение.

Note. А – p-value of «no pre-HT VA-ECMO» and «pre-HT VA-ECMO»; Б – p-value of «no pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO»; В – p-value of «pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO»; ИМТ – body mass index; ДКМП – dilated cardiomyopathy; ИБС – coronary heart disease; ФК – functional class; ДПП – right atrial pressure; ДЛАСр. – mean pulmonary artery pressure; ЗДЛА – pulmonary artery wedge pressure; СИ – cardiac index; ТПГ – transpulmonary pressure gradient; ЛСС – pulmonary vascular resistance; ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction; Hb – hemoglobin; МНО – international normalized ratio.

Результаты предтрансплантационного лабораторного исследования продемонстрировали достоверно низкие значения предоперационного уровня Hb, общего белка, тромбоцитемии и более ($p < 0,05$) высокие значения мочевины, общего билирубина, АСТ, МНО у реципиентов группы «преТС ВА ЭКМО» по сравнению с реципиентами группы «без ВА ЭКМО» или с обеими группами – «без ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО», что отражало выраженность предоперационных полиорганных нарушений.

Доноры при ТС реципиентам группы «превентивная ВА ЭКМО» были достоверно старше по сравнению с донорами групп «без ВА ЭКМО» и «преТС ВА ЭКМО» (табл. 2). Кроме того, 83,3% доноров группы «превентивная ВА ЭКМО» были женского пола и имели достоверно меньшие значения веса тела и отношения «вес донора / вес реципиента». Доноры группы «без ВА ЭКМО» имели меньшую ($p < 0,05$) продолжительность ИВЛ по сравнению с группой «преТС ВА ЭКМО». По характеру причин смерти головного мозга, потребностям и дозировкам инотропной/вазопрессорной поддержки, глобальным эхокардиографическим показателям (за исключением толщины межжелудочковой перегородки – МЖП), количеству факторов расширенного донорства, балльной оценке степени маргинальности (оценочные шкалы Eurotransplant Donor Heart Score, Donor Risk Index Model, RADIAL score) группы достоверно не различались.

Анализ течения **периоперационного периода** показал, что у реципиентов группы «превентивная ВА ЭКМО» продолжительность ИК и период реперфузии (интервал «снятие зажима с аорты – окончание ИК») были короче ($p < 0,05$) по сравнению с реципиентами групп «без ВА ЭКМО» и «преТС ВА ЭКМО» (табл. 3). У реципиентов групп «преТС ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО» дозировки препаратов для кардиотонической/вазопрессорной терапии были меньше ($p < 0,05$) по сравнению с реципиентами группы «без ВА ЭКМО». По частоте развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата, требующей посттрансплантационного применения ВА ЭКМО, реципиенты исследуемых групп не различались. В связи с развитием тяжелой первичной дисфункции у 4 реципиентов группы «без ВА ЭКМО» потребовалось подключение к системе периферического ВА ЭКМО в раннем постперфузионном периоде. У всех реципиентов ($n = 9$) группы «преТС ВА ЭКМО» и у 5 из 6 реципиентов группы «превентивная ВА ЭКМО» в посттрансплантационном периоде МПК продолжили применять в страховочном режиме (скорость кровотока $< 1,2–1,5$ л/мин). Объемная скорость экстракорпорального кровотока и продолжительность посттрансплантационного применения ВА ЭКМО были достоверно меньше у реципиентов группы «превентивная ВА ЭКМО». По объему интра- и послеоперационной кровопотери и потребности в трансфузионной терапии реципиенты группы «превентивная ВА ЭКМО» не отличались от реципиентов группы «без ВА ЭКМО». Соответственно, значения данных показателей были больше ($p < 0,05$) у реципиентов группы «преТС ВА ЭКМО» по сравнению с группами «превентивная ВА ЭКМО» и «без ВА ЭКМО». Продолжительность послеоперационной ИВЛ была меньше ($p < 0,05$) в группах «преТС ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО».

Таблица 2

**Результаты антропометрического, анамнестического, лабораторного
и эхокардиографического исследований донора сердца при трансплантации
с ишемией сердечного трансплантата >6 ч у реципиентов с и без предтрансплантационной
ВА ЭКМО (n = 38)**

**Results of anthropometric, anamnestic, laboratory, and echocardiographic findings
of the heart donor for transplantation with cardiac graft ischemia >6 hours
in recipients with and without pre-transplant VA-ECMO (n = 38)**

Показатель	Ишемия сердечного трансплантата >6 ч			Достоверность различия (p) между		
	Без ВА ЭКМО	преТС ВА ЭКМО	Превентивная ВА ЭКМО	А	Б	В
1	2	3	4	5	6	7
Количество наблюдений	23	9	6			
Возраст, лет М ± σ Me [Q1; Q3]	42,6 ± 7,5 44,0 [37,8; 51,8]	41,0 ± 6,2 43,5 [35,5; 46,3]	49,0 ± 6,3 48,0 [44,5; 52,5]	0,575	0,066	0,030
Пол Женщины, n/%	0/0,0	0/0,0	5/83,3	–	0,001	0,002
Вес, кг М ± σ Me [Q1; Q3]	81,5 ± 12,0 80,0 [71,3; 89,3]	77,9 ± 10,8 77,5 [70,0; 86,3]	66,5 ± 15,8 60,0 [59,0; 67,5]	0,440	0,016	0,085
Отношение «вес донора / вес реципиента» М ± σ Me [Q1; Q3]	1,00 ± 0,16 1,00 [0,92; 1,10]	0,92 ± 0,26 1,0 [0,70; 1,06]	0,80 ± 0,19 0,8 [0,70; 0,93]	0,297	0,014	0,351
Причины смерти головного мозга: ОНМК, n/%	20/87,0	8/77,8	6/100,0	1,000	1,000	1,000
ОРИТ/ИВЛ, сут М ± σ Me [Q1; Q3]	1,9 ± 0,9 2,0 [1,0; 2,0]	3,7 ± 2,7 3,0 [2,0; 4,5]	2,3 ± 0,9 2,5 [1,8; 3,0]	0,007	0,343	0,351
ВИИ, балл (max) М ± σ Me [Q1; Q3]	35,4 ± 27,6 29,8 [20,0; 59,8]	29,9 ± 32,3 24,0 [11,4; 29,0]	36,7 ± 16,3 35,0 [22,5; 47,5]	0,632	0,914	0,644
МЖП, см М ± σ Me [Q1; Q3]	1,20 ± 0,24 1,20 [1,00; 1,30]	1,29 ± 0,21 1,2 [1,0; 1,5]	1,10 ± 0,08 1,1 [1,0; 1,1]	0,332	0,329	0,056
КДОЛЖ, мл М ± σ Me [Q1; Q3]	103,0 ± 27,6 100,0 [87,3; 121,0]	95,6 ± 18,3 91,0 [82,5; 101,5]	94,8 ± 15,4 92,5 [85,8; 101,5]	0,465	0,494	0,931
ФИЛЖ, % М ± σ Me [Q1; Q3]	63,2 ± 6,3 64,0 [59,0; 67,0]	61,5 ± 3,7 61,0 [59,8; 64,3]	64,0 ± 1,2 64,0 [63,0; 65,0]	0,456	0,7862	0,137
Na ⁺ крови, ммоль/л М ± σ Me [Q1; Q3]	144,8 ± 8,6 140,0 [139,0; 150,0]	145,8 ± 11,9 144,0 [138,5; 150,0]	144,5 ± 4,9 145,5 [142,8; 146,3]	0,793	0,915	0,806

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Hb, г/дл M ± σ Me [Q1; Q3]	12,4 ± 2,8 12,3 [10,5; 14,0]	11,9 ± 2,4 11,8 [9,7; 13,6]	9,7 ± 1,9 9,7 [9,1; 10,3]	0,641	0,035	0,083
Общий белок, г/л M ± σ Me [Q1; Q3]	61,5 ± 13,4 66,5 [55,0; 67,8]	63,8 ± 9,6 66,0 [56,6; 70,0]	60,5 ± 13,8 65,5 [60,8; 70,3]	0,643	0,702	0,592
Фактор расширенного донорства сердца (n) M ± σ Me [Q1; Q3]	2,1 ± 0,3 2,0 [1,8; 2,1]	2,1 ± 0,4 2,0 [1,9; 2,1]	2,2 ± 0,5 2,1 [1,8; 2,3]	1,000	0,534	0,674
Eurotransplant Donor Heart Score, балл M ± σ Me [Q1; Q3]	18,6 ± 5,6 18,0 [16,3; 20,5]	19,7 ± 6,2 19,1 [17,3; 22,0]	22,8 ± 7,4 20,6 [18,2; 23,5]	0,631	0,429	0,395
Donor Risk Index Model, балл M ± σ Me [Q1; Q3]	6,4 ± 1,9 6,0 [5,0; 7,2]	6,9 ± 2,5 6,5 [5,2; 8,0]	7,4 ± 2,7 7,2 [5,8; 8,5]	0,545	0,302	0,719
RADIAL score, балл M ± σ Me [Q1; Q3]	2,7 ± 0,7 2,6 [2,4; 3,0]	2,8 ± 0,9 2,6 [2,5; 3,2]	3,1 ± 0,7 3,0 [2,6; 3,4]	0,740	0,223	0,504

Примечание. А – различие (p) «без ВА ЭКМО» и «преТС ВА ЭКМО»; Б – различие (p) «без ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО»; В – различие (p) «преТС ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО»; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧМТ – черепно-мозговая травма; СЛР – сердечно-легочная реанимация; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; min – минимальное значение; max – наибольшее значение; ВИИ – вазоактивный инотропный индекс; МЖП – межжелудочковая перегородка; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; Hb – гемоглобин.

Note. А – p-value of «no pre-HT VA-ECMO» and «pre-HT VA-ECMO»; Б – p-value of «no pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO»; В – p-value of «pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO»; ОНМК – stroke; ЧМТ – traumatic brain injury; СЛР – cardiopulmonary resuscitation; ОРИТ – intensive care unit; ИВЛ – mechanical ventilation; min – minimum; max – maximum; ВИИ – vasoactive inotropic score; МЖП – interventricular septum; КДОЛЖ – left ventricular end-diastolic volume; ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction; Hb – hemoglobin.

Заместительную почечную терапию (ЗПТ) чаще ($p < 0,05$) применяли у реципиентов группы «преТС ВА ЭКМО», которая составила 66,7%. Группы «без ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО» не различались по потребности в послеоперационной ЗПТ, частота применения которой составила соответственно 21,7 и 16,7%. Группы статистически не различались по продолжительности послеоперационного лечения в условиях ОРИТ и госпитальной летальности. Летальность в группе «превентивная ВА ЭКМО» отсутствовала.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТС с длительным сроком ишемии сердечного трансплантата характеризуется увеличенной продолжительностью периода реперфузии (до 1 ч и бо-

лее), и соответственно, длительностью ИК, что связано с постепенным, медленным восстановлением сократительной способности миокарда и насосной функции пересаженного сердца. Продолжительное ИК является важным фактором развития полиорганных нарушений и причиной осложненного течения послеоперационного периода у реципиентов сердца [11]. Кроме того, ТС с ожидаемым длительным сроком ишемии сердечного трансплантата сопряжена с повышенным риском нарушения насосной функции сердечного трансплантата на ранних этапах его функционирования, вплоть до развития тяжелой первичной дисфункции в связи с выраженными проявлениями ишемически-реперфузионного повреждения [12].

Таблица 3

Периоперационный период при трансплантации с ишемией сердечного трансплантата >6 ч у реципиентов с и без предтрансплантационной ВА ЭКМО (n = 38)

Perioperative period for graft transplantation with cardiac graft ischemia >6 hours in recipients with and without pre-transplant VA-ECMO (n = 38)

Показатель	Ишемия сердечного трансплантата >6 ч			Достоверность различия (p) между		
	Без ВА ЭКМО	преТС ВА ЭКМО	Превентивная ВА ЭКМО	А	Б	В
1	2	3	4	5	6	7
Количество наблюдений	23	9	6			
Ишемия трансплантата, мин M ± σ Me [Q1; Q3]	424,4 ± 48,9 414,0 [390,0; 449,5]	413,4 ± 57,9 395,0 [364,0; 428,0]	426,5 ± 46,1 419,5 [405,8; 440,3]	0,591	0,925	0,651
ИК, мин M ± σ Me [Q1; Q3]	173,3 ± 38,9 161,0 [122,0; 191,5]	121,3 ± 30,5 127,0 [117,0; 150,3]	94,3 ± 12,4 94,0 [85,5; 102,8]	0,001	0,001	0,062
Интервал «снятие зажима с аорты – окончание ИК» M ± σ Me [Q1; Q3]	66,3 ± 14,7 60,0 [55,3; 70,5]	35,3 ± 11,9 35,0 [27,8; 48,8]	22,3 ± 7,9 20 [18,3; 27,6]	0,001	0,001	0,036
Допамин (max), мкг/кг/мин M ± σ Me [Q1; Q3]	9,6 ± 2,9 8,5 [7,5; 10,3]	7,1 ± 2,4 7,0 [5,5; 9,0]	6,9 ± 1,0 8,0 [7,5; 8,0]	0,029	0,035	0,851
Адреналин (max), мкг/кг/мин M ± σ Me [Q1; Q3]	73,8 ± 25,9 65,0 [50,0; 80,0]	47,6 ± 17,8 40,0 [35,0; 55,0]	46,5 ± 15,2 42,5 [38,3; 60,0]	0,009	0,021	0,903
ВИИ (max) M ± σ Me [Q1; Q3]	16,5 ± 4,1 16,0 [15,0; 18,5]	12,3 ± 3,6 12,1 [11,2; 14,0]	12,0 ± 4,3 12,5 [11,7; 14,8]	0,042	0,025	0,886
Тяжелая первичная дисфункция, n/%	4/17,4	0/0,0	1/16,7	0,303	1,000	0,400
ИБЛ, ч M ± σ Me [Q1; Q3]	17,9 ± 7,1 14,5 [13,0; 19,3]	12,3 ± 5,4 11,7 [10,0; 16,5]	11,3 ± 5,8 12,7 [11,3; 18,4]	0,042	0,046	0,736
ПостТС ВА ЭКМО, n/%	4/14,5	9/100,0	6/100,0			
ПостТС ВА ЭКМО, л/мин M ± σ Me [Q1; Q3]	3,3 ± 0,4 3,1 [3,3; 3,5]	2,3 ± 0,2 2,2 [2,0; 2,4]	1,8 ± 0,4 2,1 [1,6; 2,0]	0,001	0,001	0,007
ВА ЭКМО, ч M ± σ Me [Q1; Q3]	116,6 ± 23,5 110 [105,0; 130,0]	63,6 ± 13,5 55,0 [50,0; 65,7]	47,4 ± 8,9 42,7 [38,7; 52,1]	0,001	0,001	0,023
ВА ЭКМО >3 суток, n/%	4/14,5	0/0,0	1/16,7	0,303	1,000	0,400
Кровопотеря, мл M ± σ Me [Q1; Q3]	1081,3 ± 324,5 1010 [860,0; 1350,0]	3671,4 ± 849,8 3200 [2750,0; 5200,0]	835,0 ± 448,0 555,0 [465,0; 825,0]	0,001	0,137	0,001

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
Эритромаасса, мл						
M ± σ	570,4 ± 181,3	1847,3 ± 643,2	610,5 ± 98,3	0,001	0,609	0,001
Me	500,0	1800,0	380,4			
[Q1; Q3]	[350,0; 825,0]	[1016,0; 3160,0]	[320,3; 550,5]			
СЗП, мл						
M ± σ	1020,4 ± 427,1	3040,8 ± 744,3	960,7 ± 340,5	0,001	0,756	0,001
Me	950,0	2830,0	880,3			
[Q1; Q3]	[700,0; 1300,0]	[2450,0; 4270,0]	[800,5; 1150,4]			
ЗПТ, %	5/21,7	6/66,7	1/16,7	0,035	1,000	0,119
ОРИТ, сут						
M ± σ	5,3 ± 3,2	6,5 ± 3,8	5,0 ± 2,9	0,372	0,837	0,426
Me	5,0	6,0	4,7			
[Q1; Q3]	[4,2; 6,0]	[5,5; 7,8]	[4,1; 6,2]			
Госпитальная летальность, n/%	2/8,7	1/11,1	0/0,0	1,000	1,000	1,000

Примечание. А – различие (p) «без ВА ЭКМО» и «преТС ВА ЭКМО»; Б – различие (p) «без ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО»; В – различие (p) «преТС ВА ЭКМО» и «превентивная ВА ЭКМО»; ИК – искусственное кровообращение; ВИИ – вазоактивный инотропный индекс; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; max – наибольшее значение; СЗП – свежесзамороженная плазма; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. А – p-value of «no pre-HT VA-ECMO» and «pre-HT VA-ECMO»; Б – p-value of «no pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO»; В – p-value of «pre-HT VA-ECMO» and «prophylactic VA-ECMO»; ИК – extracorporeal circulation; ВИИ – vasoactive inotropic score; ИВЛ – mechanical ventilation; max – maximum; СЗП – fresh frozen plasma; ЗПТ – renal replacement therapy; ОРИТ – intensive care unit.

Постепенное, замедленное восстановление сократительной способности миокарда сердечного трансплантата делает необходимым использование симпатомиметических препаратов в больших дозировках, что негативно влияет на раннюю и отдаленную выживаемость реципиентов [13]. При отсутствии восстановления адекватной насосной функции сердечного трансплантата показан переход с ИК на различные варианты вспомогательного кровообращения. Чрезмерное пролонгирование ИК в попытке дождаться быстрого разрешения дисфункции пересаженного сердца, и соответственно, запаздывание со своевременным окончанием ИК и началом вспомогательного кровообращения повышает риск неблагоприятного исхода после ТС [3, 14]. Периферическая ВА ЭКМО в настоящее время рассматривается в качестве ведущего метода МПК у реципиентов с тяжелой первичной дисфункцией сердечного трансплантата [15].

Наш предшествующий опыт применения ВА ЭКМО как краткосрочного метода предтрансплантационной МПК показал универсальность и результативность применения как до, так и после ТС в случае развития тяжелой первичной дисфункции пересаженного сердца [16, 17].

В связи с этим было предположено, что выполнение ТС в условиях превентивной МПК методом периферической ВА ЭКМО обеспечит гемодинамическую стабильность не только в предперфузионном

периоде, но и в раннем посттрансплантационном периоде на этапе восстановления насосной функции пересаженного сердца. «Плановый» переход с ИК на посттрансплантационную МПК методом периферической ВА ЭКМО может способствовать сокращению времени реперфузии и длительности ИК, использованию симпатомиметических кардиотоников в меньших дозировках и поддержанию адекватного уровня системного кровообращения в случае грубого нарушения насосной функции сердечного трансплантата вследствие его тяжелой первичной дисфункции.

Исследование продемонстрировало, что пациенты, у которых применили ВА ЭКМО в предтрансплантационном периоде вне зависимости от ее методики (лечебная (мост к ТС) или превентивная), имели более выраженные проявления ХСН, нарушения центральной и системной гемодинамики, что и обосновало использование предоперационной МПК. Соответственно, наиболее выраженные предтрансплантационные расстройства гемодинамики были у пациентов, у которых была использована ВА ЭКМО в качестве механического краткосрочного моста к ТС [18]. Трансплантационные центры с большим объемом ТС имеют клинко-организационные возможности применения ВА ЭКМО как метода краткосрочной МПК перед ТС с гарантированным дожитием до пересадки сердца в оптимальные сроки (до 10–14 дней) [17]. Однако необходимо учитывать, что пациенты с предтрансплантационной ВА ЭКМО

относятся к наиболее тяжелой категории реципиентов сердца с высоким риском периоперационных осложнений и показателями ранней посттрансплантационной выживаемости, уступающих реципиентам без дооперационной МПК [19, 20].

Одним из разрабатываемых направлений периоперационной МПК в кардиохирургии является стратегия профилактического или превентивного применения ВА ЭКМО у пациентов высокого риска интраоперационных жизнеугрожающих нарушений гемодинамики различного генеза или развития посткардиотомной острой сердечной недостаточности (ОСН) [21–23]. В международных рекомендациях по профилактике и лечению посткардиотомной ОСН превентивное или профилактическое применение ВА ЭКМО рассматривается как одна из высокоэффективных мер своевременной коррекции гемодинамических нарушений, обусловленных развитием данного критического осложнения [24].

Нами было предположено, что превентивное подключение пациента к контуру ВА ЭКМО непосредственно перед началом операции по ТС обеспечит гарантированное поддержание системной гемодинамики как в предперфузионном, так и в раннем посттрансплантационном периодах. При этом учитывался повышенный риск дестабилизации гемодинамики у пациентов с выраженными проявлениями ХСН вследствие прогрессирования миокардиальной недостаточности и/или жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма на наиболее критических этапах хирургического вмешательства, предшествующих началу ИК – стернотомия, выделение и наложение кисетных швов на полые вены, канюляция полых вен. Повышенный риск такого неблагоприятного сценария имеют пациенты, у которых ТС является повторным оперативным вмешательством и требуется выполнение продолжительного и травматичного кардиолиза вследствие выраженного спаечного процесса в полости перикарда. Так как ТС с ожидаемой длительной ишемией может сопровождаться развитием выраженного ишемически-реперфузионного повреждения и развитием первичной дисфункции сердечного трансплантата, то превентивное применение ВА ЭКМО гарантирует поддержание системной гемодинамики в случае развития данного осложнения.

Кроме того, дооперационное начало применения ВА ЭКМО обеспечивает быстрый своевременный переход на вспомогательное кровообращение, сокращая время реперфузии и ИК, а также напряженность симпатомиметической кардиотонической терапии, уменьшая риск развития тяжелой полиорганной недостаточности [25].

Исследование продемонстрировало, что при превентивном начале применения ВА ЭКМО непосредственно перед ТС само трансплантационное кардиохирургическое вмешательство протекает с достоверно меньшим объемом кровопотери и транс-

фузионной терапии по сравнению с реципиентами, у которых ВА ЭКМО применили в качестве предтрансплантационной МПК (мост к трансплантации). Кроме того, по этим показателям реципиенты с превентивной ВА ЭКМО и без его предоперационного применения не отличались друг от друга. Также отмечено, что реципиенты с послеоперационным ВА ЭКМО характеризовались меньшей продолжительностью послеоперационной ИВЛ, что можно объяснить возможностью безопасного перевода на самостоятельное дыхание под контролем экстракорпорального кровообращения и газообмена [26]. Таким образом, исследование продемонстрировало возможность результативного применения ВА ЭКМО как профилактической меры, направленной на предупреждение развития интра- и послеоперационных жизнеугрожающих расстройств гемодинамики при выполнении ТС с чрезмерно длительным (более 6 ч) сроком ишемии сердечного трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Превентивная ВА ЭКМО при ТС с экстремально длительной ишемией сердечного трансплантата способствует сокращению продолжительности ИК, периода реперфузии, послеоперационной ИВЛ, снижению потребности в инотропной поддержке.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mitropoulos FA, Odum J, Marelli D, Karandikar K, Gjertson D, Ardehali A et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 28 (1): 143–148.
2. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (8): 914–956.
3. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, Rowland M, Newcomb A, Rosenfeldt FL et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (12): 2037–2042.
4. Альсов СА, Фомичев АФ, Доронин ДВ, Шмырев ВА, Осипов ДЕ, Чернявский АМ. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодовой ишемией донорского органа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (1): 110–113. Alsov SA, Fomichev AV, Doronin DV, Shmyrev VA, Osipov DE, Chernyavskiy AM. Heart transplantation with extremely extended cold ischemia time of the donor heart. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (1): 110–113.
5. Fernandez J, Aranda J, Mabbot S, Weston M, Cintron G. Overseas procurement of donor heart: ischemic time ef-

- fect on postoperative outcomes. *Transplant Proc.* 2001; 33 (7–8): 3803–3804.
6. Marasco SF, Esmore DS, Richardson M, Bailey M, Negri J, Rowland M et al. Prolonged cardiac allograft ischemic time – no impact on long-term survival but at what cost? *Clin Transplant.* 2007; 21 (3): 321–329.
 7. Yeen W, Polgar A, Guglin M, Downes K, Faber C, Roy A, Caldeira C. Outcomes of adult orthotopic heart transplantation with extended allograft ischemic time. *Transplant Proc.* 2013; 45 (6): 2399–2405.
 8. Erasmus M, Neyrink A, Sabatino M, Potena L. Heart allograft preservation: an arduous journey from the donor to recipient. *Curr Opin Cardiol.* 2017; 32 (3): 292–300.
 9. Dobrilovic N, Lateef O, Michalak L, Delibasic M, Raman J. Extracorporeal membrane oxygenation bridges inoperable patients to definitive cardiac operation. *ASAIO J.* 2019; 65 (1): 43–48.
 10. Kim TS, Na CY, Baek JH, Kim JH, Oh SS. Preoperative extracorporeal membrane oxygenation for severe ischemic mitral regurgitation – 2 case reports. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 44 (3): 236–239.
 11. Jernryd V, Metzsch C, Andersson B, Nilsson J. The influence of ischemia and reperfusion time on outcome in heart transplantation. *Clin Transplant.* 2020; 34 (5): e13840.
 12. Nakamura Y, Saito S, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Hata H, Yoshioka D et al. Perioperative ischemic injury and allograft function in early post-transplantation period. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019; 29 (2): 230–236.
 13. Bianco JC, Rossi PI, Belziti CA, García Fornari G, Marchenino RG. Intraoperative use of several inotropes is associated with increased mid-term mortality in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46 (9): 3054–3059.
 14. Noly PE, Hébert M, Lamarche Y, Cortes JR, Mauduit M, Verhoye JP et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation for heart graft dysfunction in adults: incidence, risk factors and outcomes in a multicentric study. *Can J Surg.* 2021; 64 (6): E567–E577.
 15. Truby LK, DeRoo S, Spellman J, Jennings DL, Takeda K, Fine B et al. Management of primary graft failure after heart transplantation: Preoperative risks, perioperative events, and postoperative decisions. *Clin Transplant.* 2019; 33 (6): e13557.
 16. Готье СВ, Попцов ВН, Захаревич ВМ, Шевченко АО, Спирина ЕА, Ухренков СГ и др. Пятилетний опыт применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18 (4): 16–25. Gautier SV, Poptsov VN, Zakharevich VM, Shevchenko AO, Spirina EA, Ukhrenkov SG et al. Five-year experience in peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as a method of mechanical circulatory support in potential heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2016; 18 (4): 16–25.
 17. Попцов ВН, Захаревич ВМ, Спирина ЕА, Ухренков СГ, Догонашева АА, Алиев ЭЗ. Результативность и факторы риска механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017; 19 (4): 54–60. Poptsov VN, Zakharevich VM, Spirina EA, Ukhrenkov SG, Dogonashева AA, Aliev EZ. Outcomes and risk factors of mechanical circulatory support by peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in heart transplant candidates needing urgent heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2017; 19 (4): 54–60.
 18. Hébert M, Noly PE, Lamarche Y, Bouhout I, Mauduit M, Giraldeau G et al. Early and Long-Term Outcomes after Direct Bridge-to-Transplantation with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Heart Surg Forum.* 2021; 24 (6): E1033–E1042.
 19. Cohen WG, Han J, Shin M, Iyengar A, Wang X, Helmers MR, Cevasco M. Lack of volume-outcome association in ECMO bridge to heart transplantation. *J Card Surg.* 2022; 37 (12): 4883–4890.
 20. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, González-Costello J, Segovia-Cubero J et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20 (1): 178–186.
 21. Abdul-Rahman T, Lizano-Jubert I, Garg N, Tejerina-Marion E, Awais Bukhari SM, Luisa Ek A et al. The Use of Cardioprotective Devices and Strategies in Patients Undergoing Percutaneous Procedures and Cardiac Surgery. *Healthcare (Basel).* 2023; 11 (8): 1094.
 22. Van den Brink FS, Meijers TA, Hofma SH, van Boven AJ, Nap A, Vonk A et al. Prophylactic veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. *Neth Heart J.* 2020; 28 (3): 139–144.
 23. Kmiec L, Holzamer A, Fischer M, Debl K, Zerditzki M, Schmid C et al. Protected complex percutaneous coronary intervention and transcatheter aortic valve replacement using extracorporeal membrane oxygenation in a high-risk frail patient: a case report. *J Med Case Rep.* 2020; 14 (1): 163.
 24. Lorusso R, Whitman G, Milojevic M, Raffa G, McMullan DM, Boeken U et al. 2020 EACTS/ELSO/STS/AATS expert consensus on post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 161 (4): 1287–1331.
 25. Bulnes JF, Martínez A, Sepúlveda P, Fuensalida A, Besa S, Garrido L, Martínez G. Outcomes of a modified, low-cost, veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (V-A ECMO) for elective, periprocedural support of high-risk percutaneous cardiac interventions: An experience from a latinamerican center. *Perfusion.* 2023 May 24: 2676591231178413.
 26. Youn T, Kim D, Park TK, Cho YH, Cho SH, Choi JY et al. Clinical Outcomes of Early Extubation Strategy in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Heart Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (42): e346.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023 г.
The article was submitted to the journal on 15.09.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-67-77

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ ИСКУССТВЕННОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА HEARTMATE III У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

К.В. Шаталов, М.В. Махалин, М.А. Чупина, Е.З. Голухова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Достаточно велико количество пациентов с критической сердечной недостаточностью, перенесших хирургическую коррекцию сложных врожденных пороков сердца. Имплантация систем механической поддержки кровообращения является единственной возможностью лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии. Опыт имплантации искусственных желудочков сердца маленьким пациентам обладает всего несколько центров, что представляет большую проблему для современной детской кардиохирургии. **Цель исследования:** представить первый опыт имплантации искусственного желудочка сердца (ИЖС) HeartMate III у пациентов после хирургической коррекции сложных врожденных пороков сердца. **Материалы и методы.** В 2021–2022 годах в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России было имплантировано 4 системы HeartMate III детям с критической сердечной недостаточностью, ранее оперируемых по поводу сложных врожденных пороков сердца. В одном случае одномоментно с имплантацией ИЖС было выполнено репротезирование аортального клапана. **Результаты.** Все пациенты были выписаны из клиники. У одного пациента интраоперационно развилась правожелудочковая недостаточность, что потребовало применения правожелудочкового обхода в течение 8 суток. Осложнений со стороны центральной нервной системы, кровотечения, тромбоза насоса, инфекции не отмечалось. **Заключение.** Имплантации искусственного желудочка сердца (ИЖС) HeartMate III возможна для пациента с массой тела от 21 кг и BSA от 0,88 м². У детей повышается толерантность к физической нагрузке, они полностью социально адаптируются, могут посещать школьные учреждения.

Ключевые слова: критическая сердечная недостаточность, искусственный желудочек сердца, врожденный порок сердца.

IMPLANTATION OF HEARTMATE III VENTRICULAR ASSIST DEVICES IN CHILDREN AFTER SURGICAL TREATMENT OF COMPLEX CONGENITAL HEART DEFECT: FIRST EXPERIENCE

K.V. Shatalov, M.V. Makhalin, M.A. Chupina, E.Z. Goluhova

Bakulev Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Background. There is quite a high number of patients with advanced heart failure (HF) who have undergone surgical treatment for complex congenital heart defects. Implantation of mechanical circulatory support systems is the only treatment option for patients with refractory end-stage heart failure. Only a few centers have experience in implantation of ventricular assist devices (VAD) in children, which is a major challenge for modern pediatric cardiac surgery. **Objective:** to present our first experience of implantation of HeartMate III VADs in patients after surgical correction of complex congenital heart defects. **Materials and methods.** From 2021 to 2022, at Bakulev Center for Cardiovascular Surgery, four HeartMate III systems were implanted in children with advanced HF, who had previously undergone surgery for a complex congenital heart defect. In one case, aortic valve implantation

Для корреспонденции: Махалин Максим Вадимович. Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135. Тел. (926) 220-31-10. E-mail: mmaxalin@mail.ru

Corresponding author: Maksim Makhalin. Address: 135, Rublevskoe Shosse, 121552, Moscow, Russian Federation. Phone: (926) 220-31-10. E-mail: mmaxalin@mail.ru

was carried out simultaneously with VAD implantation. **Results.** All patients were discharged from the center. One patient developed right-sided heart failure intraoperatively, which required the use of a right ventricular assist device (RVAD) for 8 days. There were no complications from the central nervous system, bleeding, pump thrombosis, or infection. **Conclusion.** HeartMate III can be implanted in patients with body weight ≥ 21 kg and BSA ≥ 0.88 m². Children's tolerance to physical activity increases, they are fully adapted socially, and can attend school.

Keywords: advanced heart failure, ventricular assist device, congenital heart defect.

ВВЕДЕНИЕ

Имплантация систем механической поддержки кровообращения часто является единственной возможностью лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии. Возможности трансплантации сердца ограничены дефицитом донорских сердец, который невозможно будет преодолеть. В мире количество имплантаций подобных систем увеличивается с каждым годом. Успешное применение желудочковых устройств для вспомогательного кровообращения в лечении терминальной стадии сердечной недостаточности у взрослых пациентов привело к промышленным инновациям в разработке искусственных желудочков сердца (ИЖС) с акцентом на уменьшение их размеров и снижению частоты развития возможных осложнений. Это создало предпосылки к использованию устройств нового поколения в педиатрической практике. За последнее десятилетие использование ИЖС у детей достоверно возросло, и устройства непрерывного потока нового поколения начали вытеснять старые устройства с пульсирующим потоком, которые ранее были единственным вариантом помощи маленьким пациентам. Несмотря на увеличение количества имплантатов ИЖС среди детей, число пациентов остается относительно небольшим. В литературе описаны случаи имплантации искусственного желудочка сердца HeartMate III у детей с дилатационной кардиомиопатией и после гемодинамической коррекции сложных врожденных пороков сердца (ВПС), закончившейся операцией Фонтена. В обзорных статьях указываются единичные случаи имплантации ИЖС HeartMate III у детей с врожденными пороками сердца, однако нет данных, при каких пороках и были ли они скорректированы до имплантации [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 годах в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России было имплантировано 4 системы HeartMate III детям, которые ранее были неоднократно оперированы по поводу коррекции сложных врожденных пороков сердца (единственный желудочек сердца (анатомически правый), двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, транспозиция магистральных сосудов и стеноз аортального клапана), у

которых в отдаленные сроки после операций развилась критическая сердечная недостаточность. Учитывая тяжесть состояния детей, нехватку доноров и особенности законодательной базы на территории Российской Федерации, имплантация ИЖС использовалась как альтернатива трансплантации сердца.

Демографические показатели, перенесенные операции и уровень INTERMACS представлены в табл. 1.

Предоперационное обследование

Все пациенты были обследованы по единому протоколу, который включал в себя следующие исследования: ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, ангиокардиография и коронарография с измерением показателей центральной гемодинамики, КТ органов грудной клетки с контрастом, биохимическое и гематологическое исследование крови.

При проведении ЭКГ у трех пациентов отмечался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений, соответствующей возрастной норме. У одного пациента с имплантируемым 3-камерным электрокардиостимулятором CRTD дисфункции ЭКС не выявлено.

По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки у всех пациентов отмечается увеличение размеров сердца, кардиоторакальный индекс составил от 52 до 75%.

Эхокардиографическое исследование проводилось по протоколу, принятому в нашем центре. У всех пациентов отмечается резкое снижение сократительной функции левого или системного желудочка и значительное увеличение его линейных размеров. У двух пациентов не было выявлено выраженных стенозов или недостаточности клапанов сердца, у одного пациента функция запирающих элементов митрального и трехстворчатого протезов удовлетворительная. У одного пациента отмечался повышенный пиковый градиент на аортальном протезе. Данные эхокардиографического исследования представлены в табл. 2.

При проведении ангиокардиографического исследования оценивались анатомия коронарных сосудов, анатомия сердца, измерялось давление в камерах сердца (рис. 1). С помощью катетера Свана–Ганса выполнялось измерение показателей центральной

гемодинамики, данные которых представлены в табл. 3.

Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастом выполнялась у всех пациентов

Таблица 1

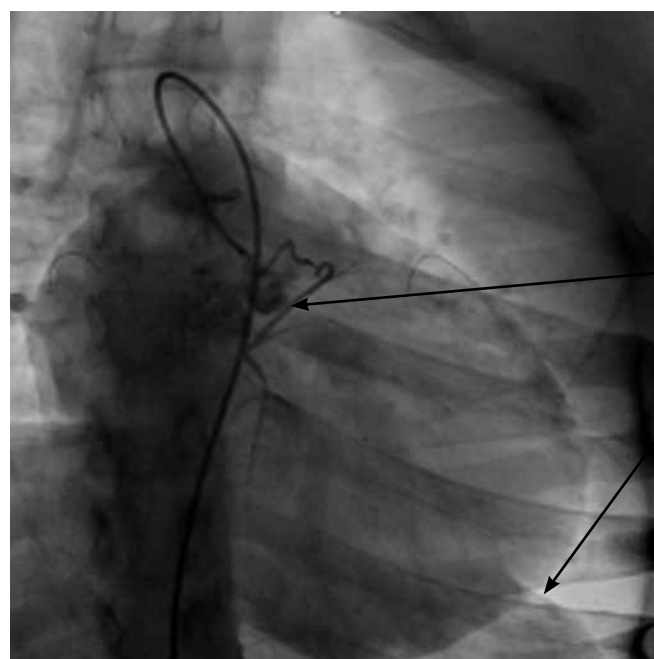
Характеристики пациентов до операции

Preoperative patient characteristics

Характеристика пациента	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Возраст	11 лет 5 мес.	9 лет 4 мес.	13 лет 7 мес.	12 лет 10 мес.
Пол	Муж.	Жен.	Жен.	Муж.
Масса тела (кг)	35	21	49	53
BSA (м ²)	1,23	0,88	1,52	1,5
Диагноз	Единственный желудочек сердца (анатомически правый)	Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ)	Транспозиция магистральных сосудов	Стеноз аортального клапана
Перенесенные операции	1. Транслюминальная балонная атриосептэктомия 2. ДКПА, расширение МПС, перевязка ствола ЛА 3. Эмболизация БАЛКА 4. Операция Фонтена	1. Радикальная коррекция ДОС от ПЖ 2. Протезирование МК, иссечение подаортальной мембраны 3. Репротезирование МК, протезирование ТК 4. Имплантация 2-камерного ЭКС 5. Имплантация 3-камерного ЭКС CRTP	1. Транслюминальная балонная атриосептэктомия 2. Наложение СЛА, суживание ствола ЛА, перевязка ОАП 3. Операция артериального переключения	1. Пластика аортального клапана 2. Протезирование аортального клапана, стентирование ствола ЛКА и ПМЖВ 3. Стентирование ЛКА
Уровень INTERMACS	IV	IV	IV	IV

Примечание. BSA – площадь поверхности тела; ДКПА – двунаправленный каваппульмональный анастомоз; МПС – межпредсердное сообщение; ЛА – легочная артерия; БАЛКА – большая аорто-легочная коллатеральная артерия; МК – митральный клапан; ТК – трехстворчатый клапан; ЭКС – электрокардиостимулятор; CRTP – бивентрикулярный кардиостимулятор; СЛА – системно-легочный анастомоз; ОАП – открытый артериальный проток; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия.

Note. BSA – body surface area; ДКПА – bidirectional cavopulmonary anastomosis; МПС – interatrial communication; ЛА – pulmonary artery; БАЛКА – major aortopulmonary collateral artery; МК – mitral valve; ТК – tricuspid valve; ЭКС – pacemaker; CRTP – cardiac resynchronization therapy pacemaker (CRT-P) – a biventricular pacemaker; СЛА – systemic-to-pulmonary artery shunt; ОАП – patent ductus arteriosus; ЛКА – left coronary artery; ПМЖВ – anterior interventricular artery.



Окклюзия огибающей артерии

Аневризма левого желудочка

Рис. 1. Выполнение коронарографии у пациента перед операцией имплантации ИЖС HeartMate III (окклюзия огибающей артерии, аневризма левого желудочка у пациента после коррекции ТМА)

Fig. 1. Coronarography before HeartMate III implantation (circumflex artery occlusion, left ventricular aneurysm after correction of transposition of the great arteries)

с целью оценки возможности расположения искусственного желудочка в полости перикарда. С помощью программы выстраивалась 3D-модель, которая позволяла определить расположение искусственного желудочка – либо полностью в полости перикарда, либо частично в левой плевральной полости (рис. 2).

Также выполнение данного исследования позволило более четко визуализировать анатомию коронарных артерий.

Система оценки периоперационного риска

Оценка биохимических и гематологических показателей до операции позволяет более тщательно подготовить пациента к оперативному вмешательству и оценить риск развития неблагоприятных осложнений (табл. 4). Если данные показатели выходят за рамки целевых значений, пациенту начисляются

Таблица 2

Данные эхокардиографического исследования пациентов до операции

Preoperative echocardiographic data

Показатели	Пациент 1*	Пациент 2**	Пациент 3	Пациент 4***
Левый желудочек:				
КДО (мл)	223	94	231	246
КДР (см)	6,6	4,4	5,0	6,9
ФВ (%)	18	22–24	32–35	25–30
Правый желудочек:				
ФВ/TAPSE		32/8	38/9	40/11
Митральный клапан:				
Недостаточность	Нет	Пик. гр. 18 мм рт. ст.	Нет	Нет
Стеноз	Нет	1 ст.	Нет	Нет
Трехстворчатый клапан:				
Недостаточность	Нет	Пик. гр. 5 мм Hg	1 ст.	1 ст.
Стеноз	Нет	1 ст.	Нет	Нет
Аортальный клапан:				
Недостаточность	Нет	Нет	1 ст.	Пик. гр. 50 мм Hg
Стеноз	Нет	Нет	Нет	2 ст.
Клапан легочной артерии:				
Недостаточность	Нет	Нет	1 ст.	1 ст.
Стеноз	Нет	Нет	Нет	Нет

Примечание. КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ФВ – фракция выброса; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана; * – единственный анатомически правый желудочек; ** – протез митрального и протез трехстворчатого клапана; *** – протез аортального клапана.

Note. КДО – end-diastolic volume; КДР – end-diastolic diameter; ФВ – ejection fraction; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; * – single right ventricle; ** – mitral valve implantation and tricuspid valve implantation; *** – aortic valve implantation.

Таблица 3

Оценка показателей центральной гемодинамики у пациентов до операции

Pre-operative evaluation of central hemodynamics in patients

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Давление в легочной артерии:				
Систола	30	30	18	27
Диастола	23	12	11	18
Среднее	24	20	14	15
ДЗЛК (мм рт. ст.)	16	7	10	10
Сердечный индекс (л/мин/м ²)	1,79	3,55	3,06	3,93
Ударный индекс (мл/м ²)	15,2	61,3	34	59,5
Общее периферическое сосудистое сопротивление (дин·с/см ⁵)	3618	1867	1753	1140
Транспульмональный градиент (мм рт. ст.)		6	4	8

Примечание. ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах.

Note. ДЗЛК – pulmonary capillary wedge pressure.

баллы. Также следует учитывать наличие препаратов кардиотонической поддержки в предоперационном периоде, использование систем вспомогательного кровообращения и длительность искусственной вентиляции легких, что также отражается в баллах, которые затем суммируются и определяется риск выполнения имплантации ИЖС.

Если пациент набирает от 0 до 8 баллов – риск выполнения имплантации искусственного желудочка низкий, если от 9 до 16 баллов – средний риск, от 17 до 19 баллов – высокий риск выполнения операции, если более 19 – следует стабилизировать гемодинамическое состояние пациента, нормализовать показатели крови, после чего вернуться к вопросу об

Таблица 4

Биохимические и гематологические показатели и оценка факторов риска
Biochemical and hematologic parameters and risk factor assessment

Показатели (баллы)	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Гемоглобин	95	98	101	107
Тромбоциты $\leq 148 \times 10^3$ (7)	276	245	251	450
Альбумин ≤ 33 г/л (5)	37	41	40	35
Гематокрит $\leq 34\%$ (2)	30	31	28	30
Мочевина > 51 (2)	2,7	3	7,8	7,2
МНО $> 1,1$ (4)	2,5	1,86	1,93	2,08
АСТ > 45 (2)	29	20	26	42
Среднее давление в ЛА ≤ 25 мм рт. ст. (3)	24	20	14	15
Наличие вазодилататоров (4)	Да	Да	Да	Да
ИВЛ	–	–	–	–
ЭКМО/ВАБКП	–	–	–	–
Наличие кардиотонической поддержки (2)	Да	Да	Да	Да

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛА – легочная артерия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; ВАБКП – внутриаортальная мембранная оксигенация.

Note. МНО – international normalized ratio; АСТ – aspartate aminotransferase; ЛА – pulmonary artery; ИВЛ – artificial ventilation; ЭКМО – extracorporeal membrane oxygenation; ВАБКП – intra-aortic balloon pump.

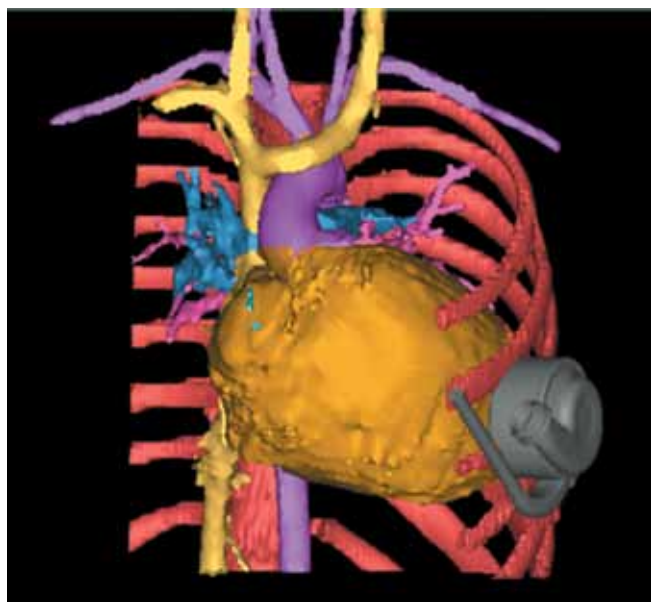


Рис. 2. 3D-моделирование расположения искусственного желудочка в полости перикарда (расположение ИЖС HeartMate III в полости перикарда)

Fig. 2. 3D modeling of the location of the ventricular assist device in the pericardial cavity (location of HeartMate III in the pericardial cavity)

имплантации искусственного желудочка. В нашей группе все дети имели 15 баллов, что соответствует среднему риску выполнения операции.

Особенности хирургических вмешательств

У всех пациентов доступ осуществлялся через срединную стернотомию. Учитывая, что всем детям ранее выполнялась коррекция сложных пороков сердца, в полости перикарда отмечался выраженный спаечный процесс, что требовало длительного и тщательного кардиолиза, обусловленного необходимостью выделения не только передней поверхности сердца и магистральных сосудов, но и верхушки и задней стенки левого желудочка. У двух пациентов в области верхушки левого желудочка был надсечен перикард продольным разрезом 2 см с целью увеличения ложа для имплантации апикулярного насоса системы. После чего подключался аппарат искусственного кровообращения путем раздельного канюлирования полых вен и восходящей аорты. Сердце вывихивалось из раны, и под контролем ЧП-ЭХО на верхушке левого желудочка в бессосудистой зоне определялось место имплантации апикулярной канюли.

Обязательным условием адекватной работы ИЖС является его правильное расположение – он должен смотреть четко на митральный клапан и находиться равноудаленно от межжелудочковой перегородки и базальных отделов левого желудочка. К миокарду левого желудочка фиксировалась «муфта» для соединения с приточной частью искусственного желудочка. Циркулярным ножом № 12 формировалось отверстие в верхушке ЛЖ для имплантации апикальной канюли. Выполнялась имплантация системы HeartMate III с армированным кондуитом № 12, фиксированной к левому желудочку при помощи «муфты» (рис. 3).

Конduit укладывался в полости перикарда вдоль свободной стенки правого желудочка и правого предсердия. Необходимо тщательно измерить длину кондуита во избежание его перегибов и отсутствия его натяжения при дальнейшем росте ребенка (возможно сдавление правых камер сердца). Пристеночно отжималась передняя стенка восходящей аорты, к которой анастомозирован дистальный конец кондуита по принципу «конец в бок» непрерывным швом нитью Promilene 5-0.

Кабель привода насоса выводился через контр-апертуру на передне-боковую поверхность брюшной стенки слева, шнур укладывался в подкожно-жировой клетчатке S-образно. Насос HeartMate III через кабель подключался к системному блоку и начинал работу с 2000 оборотов, поддерживая поток 300–500 мл в минуту. Выполнялось контрольное ЧП-ЭХО-исследование, которое визуализировало правильное расположение апикальной канюли, от-

сутствие препятствия кровотоку, а также оценивало сократительную и насосную функцию правого и левого желудочков.

При удовлетворительных показателях гемодинамики заканчивалось искусственное кровообращение с увеличением работы насоса.

У одного пациента имплантация искусственного левого желудочка HeartMate III сочеталась с репротезированием аортального клапана. После пережатия аорты и введения кардиopleгического раствора Custodiol восходящая аорта вскрыта поперечным разрезом на 2 см выше фиброзного кольца. При ревизии аортального протеза отмечалось нарастание пануса с заклиниванием одной створки. Клапан был иссечен, после чего в позицию аортального клапана был имплантирован бесшовный аортальный клапан PERCEVAL 21 мм (рис. 4).

Течение раннего послеоперационного периода

У трех пациентов (75%) послеоперационный период протекал без осложнений. Длительность нахождения в стационаре, гемодинамические, гематологические, биохимические показатели, а также работа искусственного левого желудочка HeartMate III представлены в табл. 5.

Срок наблюдения в отдаленном периоде составил 1 год 3 месяца, 4 и 3 месяца соответственно. За этот период у детей повысилась толерантность к физической нагрузке, они полностью социально адаптировались, посещают школьные учреждения.

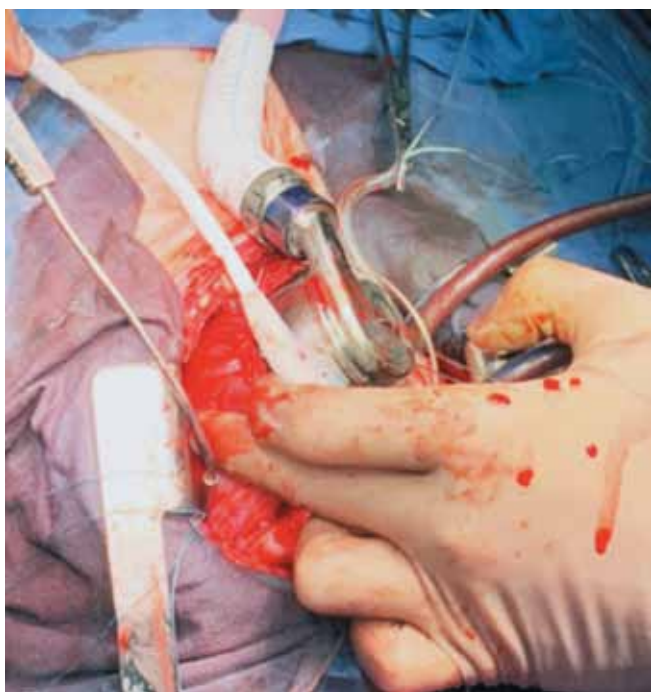


Рис. 3. Имплантации ИЖС HeartMate III

Fig.3. Implantation of HeartMate III



Рис. 4. Имплантация аортального клапана PERCEVAL

Fig.4. Implantation of aortic heart valve Perceval

У одного пациента, с исходно сниженной фракцией выброса правого желудочка (ФВ ПЖ до операции – 32%), интраоперационно развилась выраженная правожелудочковая недостаточность, резистентная к медикаментозной терапии (ФВ ПЖ – 18%, смещение межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка, ЦВД – 18 мм рт. ст.). Было принято решение интраоперационно поставить правожелудочковый обход по схеме «правая бедренная вена – легочная артерия» с использованием центрифужного насоса без оксигенатора. Пункционным способом поставлена в правую бедренную вену венозная канюля Medtronic 19 Fr. К стволу легочной артерии подшит сосудистый протез диаметром 10 мм, который через 5-е межреберье выведен на переднюю стенку грудной клетки. Через сосудистый протез в ствол легочной артерии проведена артериальная канюля Medtronic 17 Fr (рис. 5).

Длительность использования правожелудочкового обхода составила 8 дней. Гемодинамические показатели пациента, данные ЭхоКГ-исследования, работа правожелудочкового обхода и работа искусственного левого желудочка HeartMate III представлены в табл. 6.

На 8-е сутки после операции система правожелудочкового обхода была удалена.

Длительность искусственной вентиляции легких составила 20 дней и 14 часов. На 24-е сутки ребенок переведен в отделение.

Пациент прошел полный курс медикаментозной и восстановительной терапии (учитывая его астенизацию). Период наблюдения после операции составил 1 год 1 месяц. Ребенок прибавил в весе, повысилась толерантность к физической нагрузке, он полностью социально адаптировался.

Таблица 5

Течение послеоперационного периода у 3 пациентов после имплантации HeartMate III
Postoperative period in 3 patients after HeartMate III implantation

Показатели	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Длительность ИВЛ (ч)	14	91	21
Кардиотоническая поддержка	Левосимендан – 0,2 мкг/кг/мин	Левосимендан – 0,2 мкг/кг/мин Добутамин – 3,5 мкг/кг/мин	Норэпинефрин – 0,05 мкг/кг/мин Добутамин – 4 мкг/кг/мин
Длительность нахождения в стационаре (сут)	28	32	28
Гемоглобин	86	101	89
Гематокрит	27	28	26
Тромбоциты	276	251	450
Альбумин	40	41	35
Мочевина	2,7	4	7,2
АСТ	20	21	42
МНО	2,8	2,7	2,2
Поток насоса (л)	5,3	3,4	3,8
Скорость вращения насоса (об.)	6050	4850	5100
Мощность	4,7	3,2	3,5
Пульсовый индекс	2,1	5,5	6,2
ФВ ПЖ %	24	38	48
ФВ ЛЖ %	–	34	41
АД (ср.), мм рт. ст.	72	69	74
ЧСС	102	98	94
ЦВД, мм рт. ст.	11	10	12
Функция аортального протеза:			
Пиковый градиент			8
Средний градиент	–	–	3

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АСТ – аспаратаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АД – артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление.

Note. ИВЛ – mechanical ventilation; АСТ – aspartate aminotransferase; МНО – international normalized ratio; ФВ ПЖ – right ventricular ejection fraction; ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction; АД – arterial pressure; ЦВД – central venous pressure.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди взрослого населения механическая поддержка кровообращения в настоящее время является основным методом лечения пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности [2, 3]. С накоплением опыта и улучшением результатов применения искусственных желудочков сердца у взрослых

пациентов последовали внедрение и адаптация данных технологий для использования в педиатрической практике.

ВПС является наиболее распространенным диагнозом у педиатрических пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности [4]. В данной группе пациентов высокий пожизненный

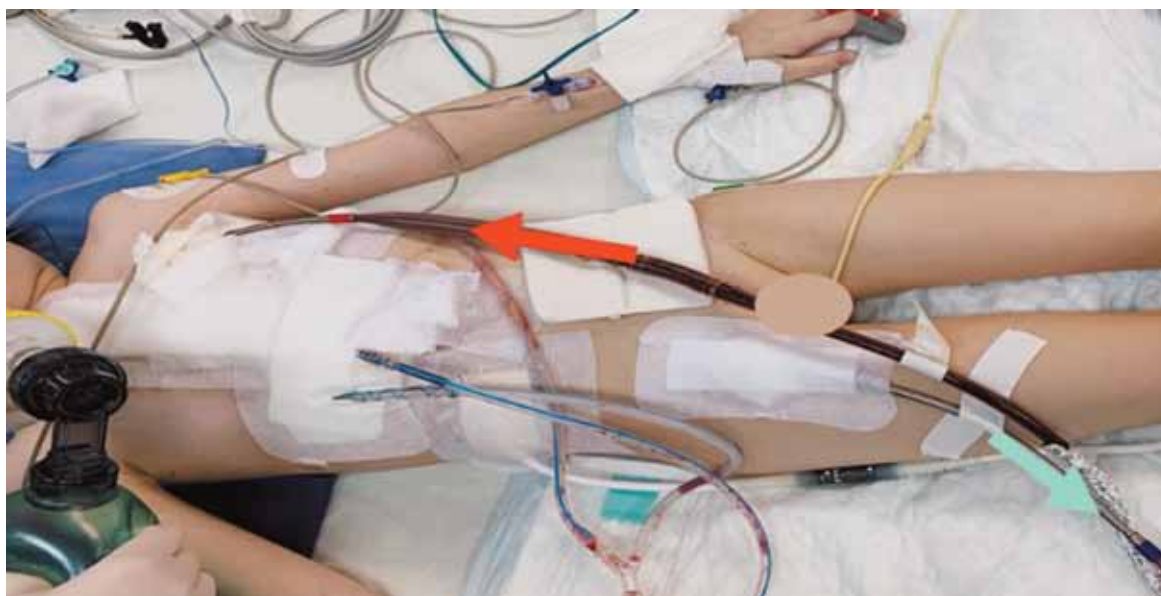


Рис. 5. Использование правожелудочкового обхода в раннем послеоперационном периоде у пациентки с правожелудочковой недостаточностью после имплантации ИЖС HeartMate III

Fig. 5. Use of right ventricular assist device in the early postoperative period in a patient with right-sided heart failure after HeartMate III implantation

Таблица 6

Течение послеоперационного периода у пациента после имплантации HeartMate III с правожелудочковым обходом

Postoperative period in a patient after implantation of HeartMate III right ventricular assist device

Показатели	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8
Работа ИЖС:								
Поток	2,9	2,8	2,5	2,7	2,4	2,9	2,7	2,9
Скорость насоса	4800	4800	4800	4800	4800	4800	4800	4800
Пульсовой индекс	2,7	2,9	2,9	3,1	2,4	2,4	2,6	2,5
Мощность	5,0	4,8	4,3	4,7	4,2	4,8	5,0	4,3
Работа ПЖО:								
Поток (л)	1,8	1,8	1,8	1,6	1,4	1,2	1,0	0,8
Скорость насоса (об.)	4500	4600	4650	4200	3750	2860	2320	1900
АД (ср.)	64	68	71	70	67	74	68	70
ЦВД, мм рт. ст.	4	11	13	9	7	12	10	10
ФВ ЛЖ	32	31	30	29	31	30	28	32
ФВ ПЖ	18	32	37	40	47	45	46	51

Примечание. ИЖС – искусственный желудочек сердца; ПЖО – правожелудочковый обход; АД – артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка.

Note. ИЖС – ventricular assist device; ПЖО – right ventricular assist device; АД – arterial pressure; ЦВД – central venous pressure; ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction; ФВ ПЖ – left ventricular ejection fraction.

риск развития сердечной недостаточности, особенно в старшей возрастной группе и взрослых, у которых ВПС не был скорректирован в период новорожденности или в раннем детском возрасте, и по данным различных авторов, 10–20% из них нуждаются в пересадке сердца из-за остаточных гемодинамических или анатомических аномалий и последствий течения порока или перенесенных операций [5, 6]. Это касается как детей, перенесших операцию по поводу ВПС и достигших старшего возраста, так и взрослых пациентов (старше 19 лет), у которых ВПС был диагностирован впервые или находившихся под наблюдением и получающих медикаментозную терапию. В анализе 2018 года у 25% пациентов, нуждающихся в механической поддержке кровообращения, был диагностирован ВПС по сравнению с предыдущим отчетом PediMACs от 2016 года, где у 16–17,5% пациентов с VAD исходным диагнозом был ВПС [7]. Как правило, такие пациенты моложе, меньше ростом и перенесли ранее операцию на сердце по сравнению с пациентами с кардиомиопатией, миокардитом или сложными нарушениями ритма сердца [4].

За последнее десятилетие лечение терминальной стадии сердечной недостаточности в педиатрии значительно улучшилось благодаря более широкому использованию VAD [8]. По данным международного реестра общества трансплантации сердца и легких (The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation), в настоящее время более трети реципиентов детского возраста находятся на системе VAD [9]. По мере увеличения использования VAD для лечения сердечной недостаточности у детей смертность в листе ожидания сократилась вдвое [10]. Ранее стратегия механической поддержки в педиатрической популяции ограничивалась вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ВА ЭКМО) или паракорпоральными вспомогательными устройствами для желудочков с пульсирующим потоком (Berlin Heart), однако в настоящее время предпочтение отдается VAD с непрерывным потоком, что связано с улучшением выживаемости и снижением побочных эффектов [2, 11–13]. В педиатрии их использование было ограничено из-за ограничений по размеру [14, 15]. В настоящее время в детской практике системы вспомогательного кровообращения длительного использования имплантируются по поводу кардиомиопатии, однако использование их у группы пациентов с врожденными пороками сердца, особенно у пациентов со сложными врожденными пороками, увеличивается [7, 16].

В медицинском сообществе США и Европы существуют реестры, которые собирают совокупные данные из клиник и обобщают информацию о применении систем вспомогательного кровообращения длительного применения с описанием результатов

их применения, тактики ведения пациентов и возможных осложнений.

PediMACS, педиатрический реестр механической поддержки кровообращения в Северной Америке, был создан в 2012 году и собирает проспективные данные от педиатрических пациентов с VAD в возрасте до девятнадцати лет. В настоящий момент PediMACS включает около 600 пациентов с более чем 750 имплантированными устройствами [13].

EUROMACS – Европейский реестр пациентов с механической поддержкой кровообращения – это реестр, который собирает данные как о взрослых, так и о педиатрических пациентах, находящихся на механической поддержке кровообращения (МПК) по всей Европе [17]. В рамках данного реестра функционирует Pedi-EUROMACS, который обобщает и оценивает все клинические данные, собранные от педиатрической популяции по МПК. В своем втором отчете Pedi-EUROMACS изложил свои результаты и анализ 353 пациентов с 398 имплантируемыми устройствами. Одним из ключевых выводов было то, что выживаемость у пациентов >10 кг существенно не отличалась между паракорпоральными устройствами с пульсирующим кровотоком и VAD с непрерывным потоком, что указывает на то, что, возможно, тип VAD не является основным фактором риска неблагоприятного результата, и возможно, характеристики пациента могут играть более значительную роль, поскольку пациенты с BSA (площадь поверхности тела) <1 м² имели более высокую смертность, чем пациенты с BSA >1 м², независимо от типа течения.

Advanced Cardiac Therapies Improving Outcomes Network (ACTION) представляет собой многоцентровую обучающую систему, ориентированную на улучшение результатов лечения пациентов детского возраста с критической сердечной недостаточностью. Используя данный ACTION, было проведено исследование, которое показало результаты лечения 35 детей и взрослых пациентов со сложными формами врожденных пороков сердца, которым имплантировали HeartMate III [13]. У большинства пациентов с ВПС было кровообращение Фонтана. Это исследование предоставило первые доказательства того, что HeartMate III можно эффективно использовать у педиатрических пациентов.

В нашей клинической практике мы имплантировали систему HeartMate III четырём пациентам, ранее перенесшим несколько операций по поводу коррекции сложных врожденных пороков сердца. В мировой литературе достаточно подробно описана имплантация ИЖС пациентам, перенесшим операцию Фонтана, но нет описания имплантации ИЖС после коррекции сложных врожденных аномалий [18].

Пациент, перенесший радикальную коррекцию ДОС от ПЖ и протезирование обоих атриовентрикулярных клапанов с имплантированным CRTP, был

резистентен к проводимой медикаментозной терапии, и имплантация ИЖС являлась единственной возможностью облегчить состояние пациента.

Пациенты после коррекции ТМА и протезирования аортального клапана со стентированием ЛКА и ПМЖВ имели сниженную фракцию выброса левого желудочка, у них возникал риск развития «внезапной смерти» от нарушений коронарного кровотока и ритма сердца.

Выбор бесшовного аортального клапана PERCEVAL был обусловлен возможностью снизить длительность искусственного кровообращения, уменьшить травматичность операции и предотвратить развитие нежелательных событий.

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России обладает опытом имплантации различных систем вспомогательного кровообращения длительного использования в качестве моста к трансплантации у детей. Трем пациентам с дилатационной кардиомиопатией, послеродовой кардиомиопатией и болезнью Уля в возрасте от 16 до 17,5 года и BSA >1,5 м² были имплантированы ИЖС Berlin Heart Excor и NasaDeBaKey. В течение 8 месяцев после имплантации им была выполнена трансплантация сердца. Одному пациенту с дилатационной кардиомиопатией возрастом 7 лет и BSA <1,5 м² была имплантирована система Berlin Heart Excor. Ввиду сложной системы контроля работы ИЖС и его больших размеров ребенок вынужден был находиться в стационаре под наблюдением в течение 493 дней.

Учитывая наш опыт имплантации различных систем вспомогательного кровообращения, мы сделали вывод, что имплантируемая система HeartMate III является компактной, безопасной для маленьких пациентов, с минимальным риском развития возможных нежелательных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация искусственного желудочка сердца HeartMate III возможна пациентам с массой тела от 21 кг и BSA от 0,88 м². У детей повышается толерантность к физической нагрузке (дети могут совершать пешие прогулки в течение 2–3 часов), они полностью социально адаптируются, посещают школьные учреждения. Для предотвращения развития нежелательных событий в раннем и отдаленном периоде после имплантации ИЖС необходимо тщательно подходить к диагностике и лечению пациентов в предоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. O'Connor MJ, Lorts A, Davies RR, Fynn-Thompson F, Joong A, Maeda K et al. Early experience with the HeartMate III continuous-flow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (6): 573–579. doi: 10.1016/j.healun.2020.02.007.
2. Bartoli CR, Koenig SC, Ionan C, Gillars KJ, Mitchell ME, Austin EH 3rd et al. Extracorporeal membrane oxygenation versus counterpulsatile, pulsatile and continuous left ventricular unloading for pediatric mechanical circulatory support. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14 (9): 424–437. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182a551b0.
3. Conway J, Tunuguntla H. Big devices in small patients: adapting adult ventricular assist device for children. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39 (6): 580–581. doi: 10.1016/j.healun.2020.04.001.
4. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*. 2012; 18 (6): 459–470. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.03.001.
5. Reardon L, Lin J. Advanced heart failure and transplant in congenital heart disease. *Heart*. 2021; 107 (3): 245–253. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316366.
6. Schweiger M, Lorts A, Conway J. Mechanical circulatory support challenges in pediatric and (adult) congenital heart disease. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018; 23 (3): 301–307. doi: 10.1097/MOT.0000000000000522.
7. Peng DM, Koehl DA, Cantor RS, McMillan KN, Barnes AP, McConnell PI et al. Outcomes of children with congenital heart disease implanted with ventricular assist devices: an analysis of the pediatric interagency registry for mechanical circulatory support (Pedimacs). *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38 (4): 420–430. doi: 10.1016/j.healun.2018.10.008.
8. Rossano JW, Shaddy RE. Heart Failure in Children: Etiology and Treatment. *J Pediatr*. 2014; 165 (2): 228–233. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.055.
9. Rossano JW, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Khush KK et al. The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-first pediatric heart transplantation report – 2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (10): 1184–1195. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.018.
10. Zafar F, Castleberry C, Khan MS, Mehta V, Bryant R 3rd, Lorts A et al. Pediatric heart transplant waiting list mortality in the era of ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34 (1): 82–88. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.018.
11. Rossano JW, Lorts A, VanderPluym CJ, Jeewa A, Guleserian KJ, Bleiweis MS et al. Outcomes of pediatric patients supported with continuous-flow ventricular assist devices: a report from the pediatric interagency for mechanical circulatory support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (5): 585–590. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1228.

12. Conway J, Miera O, Adachi I, Maeda K, Eghtesady P, Henderson HT et al. Worldwide experience of a durable centrifugal flow pump in pediatric patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 30 (3): 327–335. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.03.003.
13. Morales DLS, Rossano JW, VanderPluym C, Lorts A, Cantor R, St Louis JD et al. Third annual pediatric interagency registry for mechanical circulatory support (Pedimacs) report: preimplant characteristics and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2019; 107 (4): 993–1004. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.038.
14. VanderPluym CJ, Adachi I, Niebler R, Griffiths E, Fynn-Thompson F, Chen S et al. Outcomes of children supported with an intracorporeal continuous-flow left ventricular assist system. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (4): 385–393. doi: 10.1016/j.healun.2018.09.015.
15. Blume ED, VanderPluym CJ, Lorts A, Baldwin JT, Rossano JW, Morales DLS et al. Second annual Pediatric Interagency Registry for mechanical circulatory support (Pedimacs) report: pre-implant characteristics and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (1): 38–45. doi: 10.1016/j.healun.2017.06.017.
16. Adachi I, Burki S, Fraser CD Jr. Current status of pediatric ventricular assist device support. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2017; 20: 2–8. doi: 10.1053/j.pcsu.2016.09.010.
17. De By TMMH, Antonides CFJ, Schweiger M, Sliwka J, Davies B, Berger F et al. The European registry for patients with mechanical circulatory support (EUROMACS): second EUROMACS paediatric (Paedi-EUROMACS) report. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020; 57 (6): 1038–1050. doi: 10.1093/ejcts/ezaa132.
18. Ranney DN, Habermann AC, Meza JM, Turek JW, Lodge AJ, Vesel TP et al. Implantation of a HeartMate III ventricular assist device in a 21-kg pediatric patient with Fontan failure. *J Card Surg.* 2020; 35 (12): 3634–3637. doi: 10.1111/jocs.15088.

Статья поступила в редакцию 25.09.2023 г.
The article was submitted to the journal on 25.09.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-78-87

МЕХАНИЧЕСКИЕ УСТРОЙСТВА ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МАЛЫМИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

О.Ю. Есипова¹, А.С. Есипов², А.П. Кулешов¹, Н.В. Грудинин¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Красногорск, Российская Федерация

В настоящее время появляются устройства механической поддержки кровообращения, разработанные специально для пациентов с малыми антропометрическими показателями. Был проведен подробный системный литературный анализ существующих систем для длительной поддержки кровообращения у данной когорты пациентов. Детально изучены устройства вспомогательного кровообращения, их основные технические и биологические характеристики. Несмотря на значительный научно-технический прогресс, до сих пор не существует технологии создания вспомогательного насоса для поддержки пациентов с малой площадью поверхности тела, включая широкий диапазон размеров пациентов, повышенную потребность сердечно-сосудистой системы в связи с ростом, анатомической и физиологической неоднородностью врожденных пороков сердца.

Ключевые слова: механическая поддержка кровообращения, площадь поверхности тела, осевой насос, центробежный насос.

MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT DEVICES FOR PATIENTS WITH SMALL ANTHROPOMETRIC INDICATORS

O.Yu. Esipova¹, A.S. Esipov², A.P. Kuleshov¹, N.V. Grudinin¹

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

² Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russian Federation

Mechanical circulatory support (MCS) devices, designed specifically for patients with small anthropometric parameters, are now emerging. A detailed systematic literature review of existing systems for long-term circulatory support in this patient cohort was conducted. Circulatory support devices and their main technical and biological characteristics were studied in detail. Despite significant scientific and technological progress, there is still no technology for creating an assist pump to support patients with small body surface area (BSA), given the wide range of patient sizes, increased cardiovascular demand due to growth, as well as anatomical and physiological heterogeneity of congenital heart disease.

Keywords: mechanical circulatory support, body surface area, axial pump, centrifugal pump.

Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы у взрослых и педиатрических пациентов являются ведущей причиной смертности во всем мире, ежегодно унося 17,9 миллиона жизней [1]. Сердечная недостаточность (СН) – следствие тяжелого заболевания сердца, при котором сердечная мышца не в состоянии перекачивать кровь для обеспечения до-

статочной перфузии конечных органов. СН влияет на качество жизни людей во всем мире, ежегодно поражая 64 миллиона взрослых и детей [2]. Согласно статистическим данным, частота СН у детей в мире составляет от 0,97 до 7,4% на 100 000 детей [3], и большинству из них требуется немедленное хирургическое вмешательство [4]. Младенцам со сложными

Для корреспонденции: Есипова Ольга Юрьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (925) 190-96-14. E-mail: olgadmitrieva2008@yandex.ru

Corresponding author: Olga Esipova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (925) 190-96-14. E-mail: olgadmitrieva2008@yandex.ru

пороками развития камер сердца могут потребоваться множественные операции на открытом сердце для формирования правильной анатомии и физиологии сердечно-сосудистой системы [5–7]. Эти сложные случаи врожденных пороков сердца (ВПС) требуют постоянного клинического наблюдения на протяжении всей жизни пациента, поскольку данная категория пациентов подвергается более высокому риску развития преждевременной застойной СН. Заболевания сердца также могут проявляться задержками в развитии, включая неврологические нарушения и задержку роста [8].

Терапия фармакологическими препаратами замедляет прогрессирование до конечной стадии СН. Трансплантация сердца является «золотым стандартом» медицинской помощи, но каждый год число пациентов, нуждающихся в трансплантации, превышает количество доступных донорских органов. В детской трансплантации сложным моментом является подбор пары «донор–реципиент» из-за антропометрических особенностей маленьких пациентов. По статистике 74% детей получают донорский орган в течение 90 дней с момента включения в лист ожидания, однако уровень смертности среди тех, кто все еще ожидает, составляет от 5 до 39% во всем мире [9]. Остается высокая клиническая потребность в создании безопасных и эффективных устройств механической поддержки кровообращения (МПК) для таких пациентов с СН для использования в качестве промежуточной терапии или долгосрочного лечения хронических заболеваний.

Устройства МПК применяются в качестве моста к трансплантации (Bridge to transplantation), моста к восстановлению (Bridge to recovery) и на постоянной основе (или в качестве окончательного варианта лечения без возможности трансплантации сердца) (Bridge to destination). Анализ базы данных UNOS показывает, что внедрение этой технологии привело к снижению смертности в листе ожидания на 50% [10]. Несмотря на этот прогресс, остаются важные аспекты, в которых эти устройства могут быть улучшены. В данном обзоре представлены опубликованные данные о созданных и разрабатываемых устройствах МПК для пациентов с малыми показателями площади поверхности тела (BSA), чтобы оценить прогресс и сформировать обоснованное видение развития данной отрасли. В табл. 1 представлены основные разработанные устройства и их ключевые технические характеристики.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ПРИ ПРОЕКТИРОВАНИИ УСТРОЙСТВ МПК

При проектировании устройств учитывались следующие основные критерии:

1) пульсирующий или непрерывный поток;

- 2) острая или хроническая поддержка кровообращения;
- 3) анатомическое расположение в абдоминальной полости пациента;
- 4) реология крови;
- 5) требования к динамическому давлению и кровотоку у пациентов различного возраста.

Пульсирующий или непрерывный поток

Последние клинические данные у взрослых показывают, что хронические нарушения непрерывного кровотока со сниженным пульсовым давлением могут приводить к вредным побочным эффектам и неблагоприятно влиять на исходы [11–13]. Но также было выявлено, что условия непрерывного кровотока хорошо переносятся при кратковременной поддержке кровообращения и могут обеспечивать более высокую производительность по сравнению с устройствами с пульсирующим потоком. В настоящее время недостаточно изучено, как пациенты с малыми антропометрическими показателями переносят длительную имплантацию устройств МПК, будь то при пульсирующем или непрерывном потоке. Следовательно, разработка устройств поддержки желудочков сердца, способных генерировать непрерывный и пульсирующий потоки крови, представляет из себя актуальную проблему современной медицины [14, 15].

Острые и хронические потребности использования устройств МПК

Из случаев, зарегистрированных в PediMACS, 19% пациентов получали кратковременную или экстренную поддержку с использованием устройств МПК [16]. Результаты лечения данных пациентов оказались лучше по сравнению с методами экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), что привело к увеличению частоты внедрения, а среднее время использования кратковременной механической поддержки кровообращения увеличилось до 19 дней [17]. Некоторые устройства МПК, предназначенные для кратковременного применения (Thoratec Centrimag & Pedimag Blood Pump, Thoratec Corporation, США), использовались в качестве устройств длительного действия и показали благоприятные результаты. Минусом данных систем являлось то, что они ограничивают мобильность пациентов и продлевают срок пребывания в специализированных медицинских центрах.

Анатомическое расположение устройств МПК в абдоминальной полости пациента

У пациентов с малыми антропометрическими показателями к устройствам предъявляют ряд тре-

бований: в плане анатомического расположения и подключения входной и выходной канюль. Площадь поверхности тела для пациентов можно легко рассчитать по массе тела и росту:

$$BSA [m^2] = \sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{Вес (кг)}}{3600}}.$$

Площадь поверхности тела новорожденных пациентов в среднем составляет 10% от площади поверхности тела молодого взрослого человека, и она резко возрастает по мере роста и развития младенца (рис. 1) [18].

Следовательно, анатомическая подгонка устройства МПК для пациентов с низким значением BSA является одновременно сложной и необходимой задачей. При разработке паракорпоральных устройств также нужно учитывать анатомию пациента, которая влияет на выбор входных и выходных канюль. Например, у паракорпоральной системы вспомогательного кровообращения (БК) Berlin Heart Excor (Berlin

Heart GmbH, Германия) существует размерный ряд выходных канюль диаметрами 3, 6, 9 и 12 мм [19–21]. Увеличение BSA с возрастом в целом предполагает, что устройства, предназначенные для молодых пациентов, должны подходить и для пожилых пациентов,

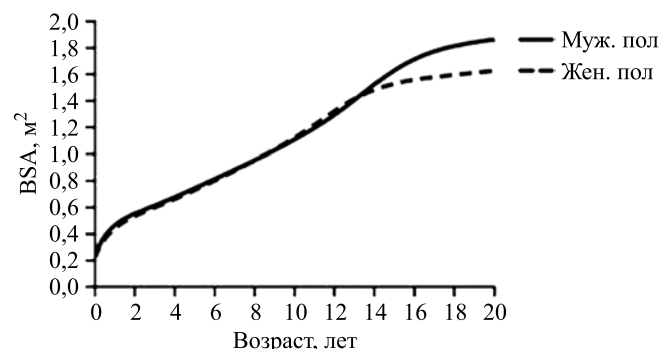


Рис. 1. Изменение площади поверхности тела (BSA) у здоровых людей в возрасте от 0 до 20 лет

Fig. 1. Change in BSA in healthy individuals aged 0 to 20 years

Таблица 1

Ключевые технические характеристики конструкций разработанных устройств МПК

Key technical design specifications of the developed MCS devices

Устройство	Страна	Расход рабочей жидкости, л/мин	Системное давление, мм рт. ст.	Общая длина, мм	Площадь поверхности тела, м²	Положение на рынке
ДОН-3 (10 мл)	Россия	1–3	80	60	0,62–1,1	–
Berlin Heart Excor (10 мл)	Германия	0,6–1	225	Паракорпоральная система	0,2–0,33	FDA одобрило клиническое применение у педиатрических пациентов
Berlin Heart Excor (25 мл)	Германия	1,3–2,2	175	Паракорпоральная система	0,33–0,5	FDA одобрило клиническое применение у педиатрических пациентов
Berlin Heart Excor (30 мл)	Германия	1,3–3	175	Паракорпоральная система	0,6–1	FDA одобрило клиническое применение у педиатрических пациентов
Berlin Heart Excor (50 мл)	Германия	3–5,2	175	Паракорпоральная система	1–1,7	FDA одобрило клиническое применение у педиатрических пациентов
Berlin Heart Excor (60 мл)	Германия	3,6–6	200	Паракорпоральная система	1,2–2	FDA одобрило клиническое применение у педиатрических пациентов
DeltaStream DP3 VAD (240 мл)	Германия	0–8	240		0,18–0,61	–
HeartMate III (280 мл)	США	2,5–10	280	50,3	>1,2	FDA одобрило клиническое применение у педиатрических пациентов
HeartWare HVAD (135 мл)	США	2–10	–	49	>1,2	Одобрено FDA. Но больше недоступно на рынке
Jarvik Infant VAD (60 мл)	США	0,5–3	–	11	>0,4	
PediaFlow VAD (155 мл)	США	0,3–2	–	28	0,2–0,8	
Penn State Infant VAD (12–14 мл)	США	0–1,6	–		>0,5	

но при этом необходимо учитывать размер устройства для всех когорт.

Реология крови у пациентов с низкими показателями BSA

Пациенты различного возраста различаются по реологическим свойствам крови [22, 23]. Гематокрит, влияющий на вязкость крови, наиболее высок у новорожденных и быстро снижается до устойчивого уровня по мере достижения подросткового возраста. Врожденные или приобретенные пороки сердца у пациентов с низкой BSA также влияют на уровень гематокрита, а реологические свойства крови влияют на динамику жидкости, особенно в насосах ВК с низким фазовым сдвигом [24].

Требования к динамическому давлению и кровотоку у пациентов различного возраста

У молодых пациентов в период роста и развития наблюдается увеличение объема сердца, а следовательно, меняются требования к динамическому давлению, создаваемому вспомогательным устройством МПК. Сердечный выброс у детей удваивается с рождения до 1 года и снова удваивается к 10 годам (рис. 2).

Размер устройства МПК влияет на способность создавать широкий диапазон давления и пропускную способность при приемлемых значениях сдвигового напряжения [25]. Это создает определенную проблему, связанную с внешней конструкцией, поскольку размер устройства, и следовательно, анатомическое расположение обратно пропорциональны давлению и производительности. При долгосрочной механи-

ческой поддержке пациентам с малыми антропометрическими показателями может потребоваться замена системы МПК на новую для адаптации к росту пациента. Универсальность конструкции может быть использована для интеграции нескольких насосов в одно устройство для увеличения рабочего диапазона расходно-напорных характеристик.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ВК И СИСТЕМЫ ОБХОДА ЛЖС

Были рассмотрены механические устройства поддержки кровообращения и проблемы, с которыми сталкиваются врачи и пациенты, применяя данный вид ВК. Но более часто в клинической практике применяют две категории устройств МПК: экстракорпоральные системы вспомогательного кровообращения и системы обхода желудочков сердца.

Экстракорпоральные системы вспомогательного кровообращения для пациентов с малыми антропометрическими показателями

Одной из самых ранних технологий и до сих пор самой востребованной для пациентов с малой площадью поверхности тела является экстракорпоральная мембранная оксигенация [26–28]. Контур ЭКМО подключается к пациенту либо с помощью вено-артериального канюлирования (через бедренную артерию и вену), либо с помощью вено-венозного канюлирования (через правое предсердие или яремную вену). Устройство ЭКМО обеспечивает циркуляцию крови и насыщает ее кислородом, заменяя функцию как сердца, так и легких.

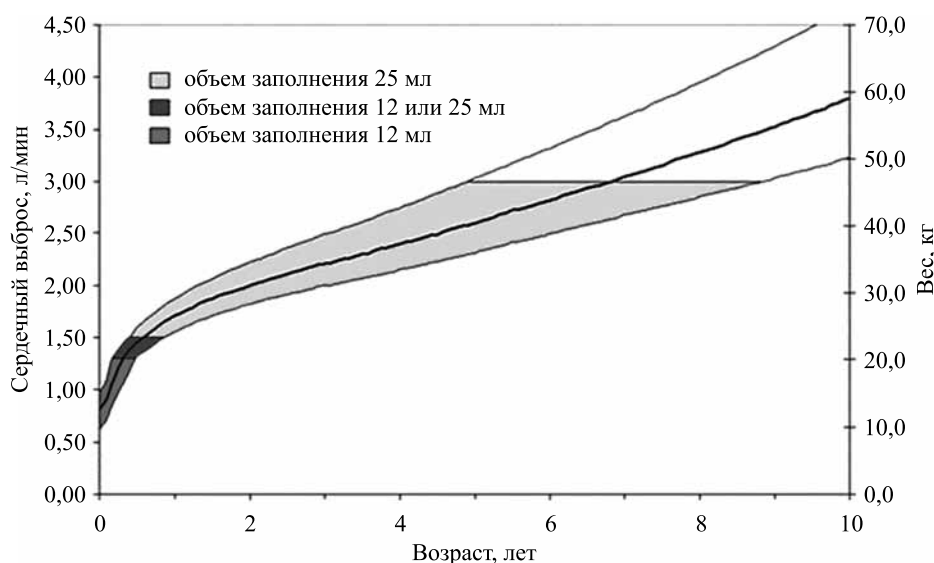


Рис. 2. Требования к сердечному выбросу для детей с 0 до 10 лет

Fig. 2. Cardiac output requirements for children aged 0 to 10 years

Система предназначена для кратковременной поддержки и требует иммобилизации и часто седации [29]. Поэтому конкурентами ЭКМО начали выступать системы экстракорпоральных насосов для поддержки работы желудочков сердца (VAD – ventricular assist device, англ.).

При сравнении работы системы ЭКМО с VAD для пациентов с малыми антропометрическими показателями исследование выявило улучшение результатов у тех, кто получал поддержку экстракорпоральными насосами. Это также выявило снижение смертности в листе ожидания с 38% (ЭКМО) до 13% (VAD) и увеличение выживаемости после трансплантации с 80 до 92% у пациентов, получающих поддержку VAD вместо ЭКМО [30].

В качестве устройств для кратковременной поддержки функций желудочков сердца без оксигенации использовались экстракорпоральные и паракорпоральные устройства, такие как Berlin Heart EXCOR (Berlin Heart, Германия), PediMag (Abbott Laboratories, Иллинойс, США), Jostra RotaFlow (Maquet, Германия) и TandemHeart (CardiacAssist, Inc., США). Данные насосы выгодно отличаются от ЭКМО при краткосрочном лечении.

Поскольку данные устройства устанавливаются вне тела, можно исключить фактор размещения насосов в абдоминальной области пациента. Кроме того, перевод пациента на другое устройство менее сложен при использовании экстракорпоральных/паракорпоральных устройств. Однако при долгосрочной поддержке данные устройства МПК сталкиваются с рядом проблем. Эти конструкции ограничивают мобильность пациентов, увеличивают тромбэмболические осложнения, повышают неврологические риски по сравнению с имплантируемыми конструкциями и ограничивают выписку из больницы из-за сложности ухода на дому [31].

Системы обхода желудочков сердца

По своей сути системы обхода желудочков сердца увеличивают сердечный выброс, помогая левому

желудочку сердца (ЛЖС) или правому желудочку сердца (ПЖС). В 2004 году Национальный институт сердца, легких и крови NIH (NHLBI) учредил Программу поддержки кровообращения у детей. Эти программы способствовали разработке и внедрению имплантируемых устройств для пациентов с малой площадью поверхности тела [32–33].

Проекты программы включали в себя разработки следующих устройств:

- имплантируемое устройство со смешанными характеристиками потока (PediaFlow VAD) [34];
- имплантируемый VAD со смешанным потоком, который может поддерживаться как внутрисосудисто, так и экстравакуляро, в зависимости от возраста и размера пациента (PediPump) [35];
- сердечно-легочная вспомогательная система для пациентов с малыми антропометрическими показателями (Ension's Pediatric Cardiopulmonary Assist System (pCAS)) [36];
- насос осевого типа (Infant Jarvik) [37];
- система с пульсирующим потоком (Penn State pediatric VAD) [38].

Параллельно с данной программой развития разрабатывались и другие устройства, некоторые из них получили одобрение на клиническое использование для пациентов с малой площадью поверхности тела.

Клинически одобренные устройства МПК

Berlin Heart EXCOR (Berlin Heart, Германия) – одна из первых систем, одобренная FDA (рис. 3) [39–40].

Berlin Heart EXCOR представляет собой насос с гибкой диафрагмой, с объемом заполнения камеры от 10 до 80 мл и производительностью от 0,4 до 5 л/мин. Все они обеспечивают достаточное повышение давления для поддержки пациентов с малой площадью поверхности тела [41].

Двумя другими VAD, одобренными FDA, являются имплантируемый HeartMate III LVAD (Abbott Laboratories, США) (рис. 4), который предназначен для пациентов с площадью поверхности тела более



Рис. 3. Размерный ряд экстракорпоральных насосов Berlin Heart EXCOR (объем заполнения от 10 до 80 мл)

Fig. 3. Sizes of the Berlin Heart EXCOR extracorporeal pumps (10 to 80 mL fill volume)

0,7 м² для экстракорпоральной поддержки и 1,4 м² для имплантируемой поддержки [42], и экстракорпоральный Abiomed BVS 5000 (Abbott Laboratories, США).

Вспомогательный насос для взрослых пациентов HeartMate III (Abbott Laboratories, США) получил



Рис. 4. Имплантируемый HeartMate III LVAD

Fig. 4. Implantable HeartMate III LVAD



Рис. 5. Осевые насосы Child VAD Jarvik (слева) и Infant VAD Jarvik (справа)

Fig. 5. Axial flow pumps: Child VAD Jarvik (left) and Infant VAD Jarvik (right)



Рис. 6. Осевого насос PediaFlow (HeartWare International, США)

Fig. 6. Axial-flow pump PediaFlow (HeartWare International, USA)

одобрение регулятора Food and Drugs Administration для применения у пациентов с малыми антропометрическими показателями с прогрессирующей стадией недостаточности ЛЖС в декабре 2020 года [43]. Этот насос с полностью магнитным подвесом продемонстрировал очень хорошие результаты у взрослых пациентов (2-летняя выживаемость составляет 79%) и получил одобрение для использования у пациентов с BSA выше 1,2 м².

Имплантируемые насосы для сердца HVAD (Medtronic, США) были одобрены FDA в 2012 году для взрослых пациентов с большой площадью поверхности тела, однако после ретроспективного анализа данного насоса на 14 пациентах с низким значением BSA им было отказано в применении у данной когорты пациентов. В 2021 году приостановилось производство данных насосов в связи с высокой частотой неблагоприятных неврологических событий [44].

В рамках программы развития устройств МПК, описанной ранее, компания Jarvik Heart разработала VAD с возможностью использования у пациентов с низким значением BSA (рис. 5) [45]. Infant VAD Jarvik может генерировать поток от 0,27 до 3 л/мин, Child VAD Jarvik производит поток от 0,5 до 3 л/мин.

Устройства получили одобрение FDA для клинических испытаний в 2012 году, но в результате были отозваны с конца 2018 года, и к маю 2020 года из-за проблем с разъемами на внешних кабелях больше не использовались в клинической практике [46].

Разработчики осевого насоса PediaFlow (HeartWare International, США) (рис. 6) до нынешнего времени продолжают независимую разработку, несмотря на отсутствие одобрения FDA. Одна из последних опубликованных версий устройства четвертого поколения представляет собой компактную конструкцию (17 мм в диаметре и 50 мм в длину), которая может обеспечить поддержку пациентов весом до 3 кг и расход крови от 0,5 л/мин [47].

Устройства МПК для пациентов с малыми антропометрическими показателями, находящиеся на стадии разработки

DeltaStream DP3 (Xenios AG., Германия)

DeltaStream DP3 представляет собой диагональный насос, сочетающий в себе осевой и центробежный насосы для перекачки крови. Это экстракорпоральное устройство легко создает необходимое давление (повышение системного давления на 240 мм рт. ст.) и необходимый расход до 8 л/мин. Были проведены исследования *in vitro*, которые показали, что данное устройство работает без перебоев у пациентов с BSA от 0,18 до 0,61 м² [48].

ДОН-3 (Россия)

ДОН-3 – первый опыт создания отечественного VAD. Данное устройство МПК представляет собой насос осевого вида. Разработка была доведена до этапа экспериментальных исследований на животных (овцах). Насос обеспечивает рабочее давление до 135 мм рт. ст. при диапазоне расхода жидкости 1–3 л/мин. Конструкция разработки относительно компактная: диаметр 25 мм, длина 60 мм. Полученные данные исследований *in vivo* на животных показывают многообещающие результаты [49–51].

Drexel Dragon 1S & 1P (Drexel University, США)

В Университете Drexel ведутся разработки гибридных устройств МПК постоянного потока, в которых осевой насос с магнитной подвеской и центробежный насос сочетаются для увеличения времени активной эксплуатации устройства [52]. Существуют две концепции дизайна: осевой насос располагается перед центробежным, и параллельная концепция – идет разделение осевой и центробежной части насоса на два отдельных блока. Для управления данным устройством создали технологию переключения с одного насоса на другой. Максимальное повышение системного давления при первоначальном тестировании на гидродинамическом стенде составляет 120 мм рт. ст. при диапазоне расхода от 1 до 5 л/мин. Разработки данного насоса активно продолжаются.

iCor VAD (Xenios AG., Германия)

Насос iCor (Xenios AG., Германия) представляет собой паракорпоральный центробежный насос. Были проведены начальные исследования расходно-напорных характеристик насоса, которые показали превышение давления более чем на 100 мм рт. ст. при расходе от 0,2 до 1,8 л/мин. Разработка и испытания данного насоса активно продолжаются.

NIPRO VAD (NIPRO Medical Corporation, США)

NIPRO VAD (NIPRO Medical Corporation, США) – еще один паракорпоральный пульсирующий VAD. Пропускная способность составляет 2–4 л/мин при максимальном давлении 150 мм рт. ст., при которых устройство может обеспечивать пульсирующий поток со скоростью 50–130 ударов в минуту. Были проведены стендовые испытания данного насоса, которые показали низкие уровни повреждения форменных элементов крови [53, 54].

Penn State Infant VAD (Penn State University, США)

Университет штата Пенсильвания разрабатывает насос, ориентированный на пациентов с малым показателем BSA. Разрабатываемый VAD – пульсирующее паракорпоральное устройство с клапаном и пневматическим приводом, концепция которого

была разработана на основе пневматического VAD Thoratesc. Это небольшой насос с рабочим объемом заполнения 12–14 мл. Исследования на животных показали, что насос может обеспечивать расход 1,6 л/мин. Данная система подходит для пациентов с BSA <0,5 м², при этом наблюдается низкий уровень травматичности крови [55, 56]. Разработки продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного обзора показывают, что развитие области устройств МПК заметно продвинулось вперед. Новые инженерно-конструкторские возможности постепенно приближаются к клиническому воплощению.

Конструктивные ограничения для устройств ВК у пациентов с малыми антропометрическими показателями, такие как целевой размер, обычно определяются на основе продолжительности поддержки (острой или хронической) и клинических целей (экстракорпоральная установка или имплантируемый вариант). Выбор соединительных канюль также зависит от анатомии пациента. В табл. 2 собраны основные теоретические показатели, которые необходимы устройствам МПК для пациентов с различной площадью поверхности тела [57, 58].

Используя эти данные, можно оценить, насколько хорошо разрабатываемые насосы удовлетворяют требованиям к давлению и расходу для пациентов с малой площадью поверхности тела. Большинство устройств хорошо справляются с повышением давления, но при рассмотрении заявленных диапазонов расхода жидкости наблюдаются расхождения в показателях.

Такие факторы, как скорость и частота вращения, могут быть изменены для создания более высокого кровотока, но вполне вероятно, что эти изменения могут привести устройство в «нестандартные» рабочие состояния, создавая физиологические риски (гемолиз и тромбоз).

Вышеизложенные данные показывают, что пока не существует универсального насоса, который удов-

Таблица 2

Ожидаемые эксплуатационные характеристики устройств МПК**Expected performance of MCS devices**

Теоретические показатели эффективности	Целевой диапазон
Системное давление	10–150 мм рт. ст.
Расход жидкости	0,5–7 л/мин
Легочное давление	5–30 мм рт. ст.
Скорость вращения ротора насоса	до 18 000 об/мин
Напряжение сдвига	менее 170 Па
Энергопотребление системы	менее 10 Вт

летворял бы определенным конструктивным ограничениям и требованиям из-за широкого диапазона размеров пациентов, повышенной потребности сердечно-сосудистой системы с ростом и анатомической и физиологической неоднородности врожденных пороков сердца.

Несмотря на достигнутый прогресс в разработках систем МПК, требуются дополнительные исследования для информирования более широкого научного и медицинского сообщества и стимулирования инноваций в области технологий медицинских устройств для пациентов с малыми антропометрическими показателями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health*. 2019; 7 (10): e1332–e1345.
2. Roth GA, Abate D, Abate KH. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1736–1788.
3. Das B. Current state of pediatric heart failure. *Children*. 2018; 5: 88.
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart disease and stroke statistics'2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e146–603.
5. Adachi I, Jaquiss Robert DB. Mechanical circulatory support in children. *Curr Cardiol Rev*. 2016; 12 (2): 132–140.
6. Rychik J. Forty years of the Fontan operation: a failed strategy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 13: 96–100.
7. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, Landzberg MJ. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008; 117: 85–92.
8. Fox C, Sarkisyan H, Stevens R, Arabia F, Fischer W, Rossano J et al. New versatile dual-support pediatric heart pump. *Artif Organs*. 2019; 43: 1055–1064.
9. Almond CSD, Thiagarajan RR, Piercey GE, Gauvreau K, Blume ED, Bastardi HJ et al. Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States. *Circulation*. 2009; 119: 717–727.
10. Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018; 7: 31–55.
11. Schmidt T, Rosenthal D, Reinhartz O, Riemer K, He F, Hsia TY et al. Superior performance of continuous over pulsatile flow ventricular assist devices in the single ventricle circulation: a computational study. *J Biomech*. 2017; 52: 48–54.
12. Бучнев АС, Кулешов АП, Дробышев АА, Иткин ГП. Гемодинамическая оценка нового метода генерации пульсирующего потока в системах сердечно-легочного обхода. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 69–75. Buchnev AS, Kuleshov AP, Drobyshev AA, Itkin GP. Hemodynamic evaluation of a new method for generating pulsatile flow in cardiopulmonary bypass systems. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 69–75.
13. Бучнев АС, Кулешов АП, Есипова ОЮ, Дробышев АА, Грудинин НВ. Гемодинамическая оценка устройства генерации пульсирующего потока в системах обхода левого желудочка сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (1): 106–112. Buchnev AS, Kuleshov AP, Esipova OYu, Drobyshev AA, Grudin NV. Hemodynamic evaluation of pulsatile flow generation devices in left ventricular bypass systems. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 106–112.
14. Force M, Moroi M, Wang S, Kunselman AR, Ündar A. In vitro hemodynamic evaluation of ECG-synchronized pulsatile flow using i-Cor pump as short-term cardiac assist device for neonatal and pediatric population. *Artif Organs*. 2018; 42: E153–167.
15. Gohean JR, Larson ER, Hsi BH, Kurusz M, Smalling RW, Longoria RG. Scaling the low-shear pulsatile TORVAD for pediatric heart failure. *ASAIO J*. 2017; 63: 198–206.
16. Lorts A, Egtesady P, Mehegan M, Adachi I, Villa C, Davies R et al. Outcomes of children supported with devices labeled as «temporary» or short term: a report from the pediatric interagency registry for mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37: 54–60.
17. Yarlagadda V, Maeda K, Zhang Y, Chen S, Dykes JC, Gowen MA et al. Temporary circulatory support in U.S. children awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (18): 2250–2260.
18. Feber J, Krásničanová H. Measures of body surface area in children. *Handbook of anthropometry*. 2012; 1: 1249–1256.
19. Hetzer R, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Hübner M, Potapov E, Drews T et al. Mechanical Cardiac Support in the Young with the Berlin Heart EXCOR Pulsatile Ventricular Assist Device: 15 Years Experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2006; 9: 99–108.
20. Morales DL, Almond CS, Jaquiss RD, Rosenthal DN, Naftel DC, Massicotte MP et al. Bridging children of all sizes to cardiac transplantation: the initial multicenter North American experience with the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 1–8.
21. Humpl T, Furness S, Gruenewald C. The Berlin Heart EXCOR Pediatrics – The SickKids Experience 2004–2008. *Artif Organs*. 2010; 34: 1082–1086.
22. Sharp MK, Gregg M, Brock G, Nair N, Sahetya S, Austin EH et al. Comparison of blood viscoelasticity in pediatric and adult cardiac patients. *Cardiovasc Eng Technol*. 2017; 8: 182–192.

23. Good BC, Deutsch S, Manning KB. Hemodynamics in a pediatric ascending aorta using a viscoelastic pediatric blood model. *Ann Biomed Eng.* 2016; 44: 1019–1035.
24. Long JA, Ündar A, Manning KB, Deutsch S. Viscoelasticity of pediatric blood and its implications for the testing of a pulsatile pediatric blood pump. *ASAIO J.* 2005; 51: 563–566.
25. Chen Z, Zhang J, Li T, Tran D, Griffith BP, Wu ZJ. The Impact of Shear Stress on Device-Induced Platelet Hemostatic Dysfunction Relevant to Thrombosis and Bleeding in Mechanically Assisted Circulation. *Artif Organs.* 2020; 44 (8): E201–E213.
26. Conway J, Bozso SJ. Expanding the use of temporary ventricular assist devices in pediatric patients: rise of the machines. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2261–2273.
27. Vasavada R, Khan S, Qiu F, Kunselman A, Undar A. Impact of oxygenator selection on hemodynamic energy indicators under pulsatile and non-pulsatile flow in a neonatal ECLS model. *Artif Organs.* 2011; 31: 101–107.
28. Qiu F, Khan S, Talor J, Kunselman A, Undar A. Evaluation of two pediatric polymethyl pentene membrane oxygenators with pulsatile and nonpulsatile perfusion. *Perfusion.* 2011; 26: 229–238.
29. Shen I, Levy FH, Vocolka CR, O'Rourke PP, Duncan BW, Thomas R, Verrier ED. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on left ventricular function of swine. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 862–867.
30. Jeewa A, Manlhiot C, McCrindle BW, van Arsdell G, Humpl T, Dipchand AI. Outcomes with ventricular assist device versus extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pediatric heart transplantation. *Artif Organs.* 2010; 34: 1087–1091.
31. Spigel ZA, Cho J, Adachi I. Current status of pediatric mechanical circulatory support. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020; 25: 231–6.
32. National Heart Lung and Blood Institute. NHLBI funds preclinical tests on devices for infants and children with congenital heart defects. Bethesda: National Heart Lung and Blood Institute, 2010.
33. Baldwin JT, Borovetz HS, Duncan BW, Gartner MJ, Jarvik RK, Weiss WJ. The National Heart, Lung, and Blood Institute Pediatric Circulatory Support Program. A summary of the 5-Year Experience. *Circulation.* 2011; 123: 1233–1240.
34. Johnson CA Jr, Vandenbergh S, Daly AR, Woolley JR, Snyder ST, Verkaik JE et al. Biocompatibility Assessment of the First Generation PediaFlow Pediatric Ventricular Assist Device. *Artif Organs.* 2011; 35: 9–21.
35. Duncan BW, Dudzinski DT, Gu L, Mielke N, Noecker AM, Kopcak MW et al. The PediPump: development status of a new pediatric ventricular assist device: update II. *ASAIO J.* 2006; 52 (5): 581–587.
36. Pantalos GM, Horrell T, Merkley T, Sahetya S, Speakman J, Johnson G, Gartner M. In vitro Characterization and Performance Testing of the Ension Pediatric Cardiopulmonary Assist System. *ASAIO J.* 2009; 55: 282–286.
37. Jarvik R. Jarvik 2000 pump technology and miniaturization. *Heart Fail Clin.* 2014; 10 (1): 27–38.
38. Carney EL, Clark JB, Myers JL, Peterson R, Wilson RP, Weiss WJ. Animal model development for the Penn State pediatric ventricular assist device. *Artif Organs.* 2009; 33: 953–957.
39. Miera O, Schmitt KRL, Delmo-Walter E, Ovroutski S, Hetzer R, Berger F. Pump size of Berlin heart EXCOR pediatric device influences clinical outcome in children. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 816–21.
40. Jaquiss RDB, Humpl T, Canter CE, Morales DLS, Rosenthal DN, Fraser CD. Postapproval outcomes: the Berlin heart EXCOR pediatric in North America. *ASAIO J.* 2017; 63: 193–197.
41. Anders M. Berlin heart VAD Excor. London: Don't Forget The Bubbles, 2013.
42. Blume ED, VanderPhuym C, Lorts A, Baldwin JT, Rossano JW, Morales DLS et al. Second annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) report: Pre-implant characteristics and outcomes. *J Heart Lung Transpl.* 2018; 37 (1): 38–45.
43. Lange S. FDA approves labeling update for Abbott's HeartMate III heart pump for use in pediatric patients. New Delhi: Athena Information Solutions Ltd., 2020.
44. Simson S. FDA alerts health care providers to stop new implants of certain ventricular assist device system. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2021.
45. Diagnostic and Interventional Cardiology. FDA approves trial using Jarvik 2000 heart as a destination therapy. Park Ridge: Diagnostic and Interventional Cardiology, 2012.
46. Gahdhi K. Class 2 device recall Jarvik 2000 ventricular assist system. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2021.
47. Olia SE, Wearden PD, Maul TM, Shankarraman V, Kocyildirim E, Snyder ST et al. Preclinical performance of a pediatric mechanical circulatory support device: the PediaFlow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156: 1643–1651.
48. Wang S, Kunselman AR, Ündar A. In vitro performance analysis of a novel pulsatile diagonal pump in a simulated pediatric mechanical circulatory support system. *Artif Organs.* 2014; 38: 64–72.
49. Дмитриева ОЮ, Бучнев АС, Дробышев АА, Иткин ГП. Гемолизные исследования имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца у детей. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017; 19 (1): 22–27. Dmitrieva OYu, Buchnev AS, Drobyshev AA, Itkin GP. Hemolysis studies of an implantable axial pump for two-stage heart transplantation in children. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017; 19 (1): 22–27.
50. Иткин ГП, Дмитриева ОЮ, Бучнев АС, Дробышев АА, Кулешов АП, Волкова ЕА, Халилулин ТА. Результаты экспериментальных исследований детского осевого насоса «ДОН-3». *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (2): 61–68. Itkin GP, Dmitrieva OYu, Buchnev AS, Drobyshev AA, Kuleshov AP, Volkova EA, Khalilulin TA. Results of experimental studies of children's axial pump «DON-3». *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (2): 61–68.
51. Козлов ВА, Дмитриева ОЮ, Иткин ГП, Иванов АС, Кулешов АП, Волкова ЕА, Говорова ТН. Оптимиза-

- ция размещения детского осевого насоса ДОН-3 в грудной полости ребенка (исследование на математической модели). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (3): 40–44. Kozlov VA, Dmitrieva OYu, Itkin GP, Ivanov AS, Kuleshov AP, Volkova EA, Govorova TN. Optimization of placement of the DON-3 children's axial pump in the child's chest cavity (study using a mathematical model). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (3): 40–44.
52. Sarkisyan H, Stevens R, Tchanchaleishvili V, Rossano J, Throckmorton A. Integrated long-term multifunctional pediatric mechanical circulatory assist device. *Artif Organs*. 2021; 45: E65–78.
53. Naito N, Takewa Y, Kishimoto S, Iizuka K, Mizuno T, Tsukiya T et al. Preclinical animal study of the NIPRO-ventricular assist device for use in pediatric patients. *J Artif Organs*. 2018; 21: 156–163.
54. Kimura M, Nishimura T, Kinoshita O, Kashiwa K, Kyo S, Ono M. Hemodynamic influence of tilting disc valve type on pump performance with the NIPRO-ventricular assist device. *J Artif Organs*. 2012; 15: 134–9.
55. Schönberger M, Deutsch S, Manning KB. The influence of device position on the flow within the Penn state 12 cc pediatric ventricular assist device. *ASAIO J*. 2012; 58: 481–493.
56. Lukic B, Brian Clark J, Izer JM, Cooper TK, Finicle HA, Cysyk J et al. Chronic ovine studies demonstrate low thromboembolic risk in the Penn State infant ventricular assist device. *ASAIO J*. 2019; 65: 371–379.
57. Throckmorton A, Garven E, Hirschhorn M, Day S, Stevens R, Tchanchaleishvili V. Forward-thinking design solutions for mechanical circulatory support: multifunctional hybrid continuous-flow ventricular assist device technology. *Ann Cardiothorac Surg*. 2021; 10: 383–5.
58. Chopski SG, Moskowitz WB, Stevens RM, Throckmorton AL. Mechanical circulatory support devices for pediatric patients with congenital heart disease. *Artif Organs*. 2017; 41: E1–14.

Статья поступила в редакцию 15.01.2024 г.

The article was submitted to the journal on 15.01.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-88-96

КОМПЛЕКСНАЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Н.Н. Колоскова¹, А.Г. Эйюбова¹, А.О. Шевченко^{1–3}*¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Появление новых групп лекарственных препаратов, применяемых при лечении хронической сердечной недостаточности, позволило оптимизировать схемы лечения, изменив клинический статус и прогноз у данной категории пациентов. В связи с этим актуальность отдельных прогностических маркеров и шкал оценки рисков сердечной недостаточности теряет свою актуальность. Целью нашего обзора стало обобщение имеющихся на сегодняшний день данных, касающихся современных методов оценки функциональных возможностей организма и толерантности переносимости физической нагрузки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне систолической дисфункции перед трансплантацией сердца.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, трансплантация сердца, кардиореспираторный нагрузочный тест, тест 6-минутной ходьбы, натрийуретический пептид, синдром общей слабости, лист ожидания.

COMPREHENSIVE NON-INVASIVE EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

*N.N. Koloskova¹, A.Q. Eyyubova¹, A.O. Shevchenko^{1–3}*¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation² Sechenov University, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The emergence of new groups of medications used in the treatment of chronic heart failure (CHF) has made it possible to optimize treatment regimens, changing the clinical status and prognosis in this patient cohort. In this regard, the relevance of individual prognostic markers and risk assessment scales for heart failure (HF) is losing its value. The aim of our review is to summarize the currently available evidence on modern methods of evaluating the functional capabilities of the body and exercise tolerance in CHF patients on the background of systolic dysfunction before heart transplantation.

Keywords: heart failure, heart transplantation, cardiopulmonary exercise test, 6-minute walk test, atrial natriuretic peptide, asthenia, waiting list.

С увеличением количества пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2] своевременное выявление момента перехода от ста-

бильной к терминальной стадии сердечной недостаточности имеет решающее значение для выбора тактики дальнейшего лечения и оценки прогноза

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

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

выживаемости у данной категории больных [3]. На сегодняшний день разработаны различные прогностические шкалы риска, используемые при оценке пациентов с ХСН [4, 5], однако, как показала статистика, врачи неохотно используют их в своей повседневной практике, а сами шкалы не дают полноценной информации о прогнозе выживаемости пациентов [6, 7].

Разработанная ранее шкала оценки выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью (HFSS), которая широко использовалась при отборе пациентов для включения в лист ожидания трансплантации сердца, в настоящее время теряет свою актуальность ввиду появления новых подходов в медикаментозной терапии у пациентов с ХСН [8]. На сегодняшний день «квадротерапия» является золотым стандартом при лечении пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Понятие «квадротерапия» включает в себя применение комбинации следующих групп препаратов: бета-блокаторы, ингибиторы SGLT2, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). В крупных рандомизированных исследованиях было показано, что применение «квадротерапии» достоверно снижало частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и улучшало прогноз выживаемости у данной категории пациентов [9].

Хотя трансплантация сердца остается единственным эффективным методом радикального лечения терминальной ХСН, а критерии включения в лист ожидания за последние десятилетия значительно расширились, дефицит донорских органов не позволяет полностью удовлетворить потребность в радикальном лечении пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности [10]. В связи с этим возникает необходимость в разработке новых подходов при оценке степени тяжести состояния пациентов с ХСН и в персонализированном подходе при выборе дальнейшей тактики лечения.

Целью нашего обзора стало обобщение имеющихся на сегодняшний день данных, касающихся современных методов оценки функциональных возможностей организма и толерантности переносимости физической нагрузки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Самооценка пациентом и/или оценка лечащим врачом физического состояния в основном зависит от того, что пациент воспринимает как ограничения своей повседневной деятельности. Широко используемая в настоящее время функциональная классификация оценки степени тяжести сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) позволяет определить тяжесть сердечной недостаточности на основании жалоб пациента (табл. 1).

Однако данная классификация основана исключительно на симптомах и не включает в себя прогностические показатели, полученные при проведении различных функциональных тестов, в связи с чем не может служить надежным предиктором развития неблагоприятных событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [11–13].

Важно отметить, что пациенты с невыраженными симптомами хронической сердечной недостаточности могут иметь неблагоприятный прогноз выживаемости, несмотря на кажущееся мнимое благополучие состояния [14].

Кардиореспираторный нагрузочный тест (КРНТ) остается «золотым стандартом» оценки функциональных резервов пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Данный метод исследования позволяет измерять такие переменные, как потребление кислорода (VO_2), продукцию углекислого газа (VCO_2) и легочную вентиляцию (ВЕ), определяемые как в покое, так и при выполнении физической нагрузки. Во время физической нагрузки организм человека можно представить как интегрированную систему, обеспечивающую доставку кислорода (O_2) к митохондриям для выполнения аэробных упраж-

Таблица 1

Функциональная классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

New York Heart Association (NYHA) Functional Classification

ФК I	Нет ограничений физической активности. Повседневная физическая активность не вызывает симптомов одышки, усталости или учащенного сердцебиения
ФК II	Незначительное ограничение физической активности. Нет симптомов в покое, повседневная физическая активность сопровождается одышкой, повышенной утомляемостью и/или учащенным сердцебиением
ФК III	Выраженное ограничение физической активности. Нет симптомов в покое. Незначительная физическая нагрузка сопровождается одышкой, усталостью и/или учащенным сердцебиением
ФК IV	Непереносимость физической нагрузки. Симптомы одышки, усталости и/или учащенного сердцебиения в покое, усиливающиеся при минимальных физических нагрузках

Примечание. ФК – функциональный класс.

Note. ФК – Functional Class.

нений [15–17]. Доставка кислорода зависит от взаимодействия между компонентами транспортной кислородной цепи и его адекватного высвобождения в работающих мышцах. В табл. 2 представлены основные переменные, полученные во время проведения тестирования, нуждающиеся в последующей интерпретации.

Основные переменные, полученные при проведении кардиореспираторного нагрузочного тестирования

Коэффициент дыхательного обмена (RER) – расчетная величина, которая представляет собой отношение между пиковым производством углекислого газа (VCO_2) и пиковым потреблением кислорода (пик VO_2). Значения показателя RER 1,05–1,15 свидетельствуют о достижении пациентом максимально переносимой физической нагрузки во время проведения тестирования [18].

Рабочая нагрузка – максимальная нагрузка, которую может выполнить пациент во время проведения тестирования, измеренная в ваттах. Показатель процентного отношения рабочей нагрузки к прогнозируемой нагрузке $>90\%$ свидетельствует о высокой толерантности к физической нагрузке пациента [19].

Максимальная частота сердечных сокращений. Проба с физической нагрузкой считается выполненной при достижении пациентом частоты сердечных сокращений (ЧСС) $\geq 90\%$ от прогнозируемой максимальной ЧСС в зависимости от возраста пациента. Надо отметить, что пациенты, принимающие лекарственные препараты, обладающие хронотропным эффектом, обычно не достигают этого показателя. В этом случае достоверность теста оценивается на основании RER и рабочей нагрузки, выполненной пациентом [20].

Показатель пикового потребления кислорода (пик VO_2) является наиболее важным значением, полученным при проведении КРНТ, и позволяет дать объективную оценку функциональных резервов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [21]. Показатель пикового потребления кислорода (пик VO_2), полученный во время проведения тестирования, может быть представлен как абсолютное значение (мл/мин) и/или индексирован по массе тела (мл/мин/кг) и/или в процентах от прогнозируемого значения, нормализованного по полу, возрасту, росту и весу пациента [22, 23].

На сегодняшний день пиковое значение VO_2 менее 14 мл/кг/мин является одним из факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24]. В рекомендациях по отбору пациентов на трансплантацию сердца показатель пикового потребления $VO_2 \geq 12$ мл/мин/кг на фоне приема β -адреноблокаторов (БАБ) или ≥ 14 мл/мин/кг на фоне

Таблица 2

Данные, полученные во время кардиореспираторного нагрузочного теста

CPET data

Параметры	Ожидаемые значения на пике физической нагрузки
<i>Физическая нагрузка</i>	
Продолжительность (мин)	8–12
Рабочая нагрузка, % прогнозируемой RER	>80 $>1,15$
<i>Гемодинамические показатели</i>	
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	<220
Частота сердечных сокращений, % от прогнозируемой ЧСС	>90
<i>Метаболические показатели</i>	
Пиковое VO_2 , % прогнозируемого пик VO_2	>84
Анаэробный порог, % прогнозируемого VO_2	>40
Пульс O_2 , %	>80
VO_2 /работа, мл/мин/Вт	9–11
<i>Вентиляция</i>	
Частота дыхания (вдох/мин)	<60
PETCO ₂ на исходном уровне (мм рт. ст.)	>33
PETCO ₂ при анаэробном пороге, мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем	$>3–6$
Десатурация O_2 , %	<4
<i>Прогностически</i>	
Наклон VE/ VCO_2	<34
Наклон восстановления O_2	>650

отмены БАБ за 24 часа до проведения тестирования позволяет включить потенциальных реципиентов на трансплантацию сердца в статус 7 по классификации UNOS [25, 26].

Анаэробный порог (АП) – данный показатель дает представление о переносимости физической нагрузки в аэробных условиях. Точка начала анаэробного метаболизма (субмаксимальная нагрузка) определяется по концентрации выдыхаемого кислорода и выделяемого углекислого газа во время проведения КРНТ [27, 28].

Таким образом, на сегодняшний день КРНТ является наиболее комплексной методикой оценки пациентов с сердечно-легочной недостаточностью, которая позволяет провести дифференциальную диагностику при наличии таких симптомов, как одышка и плохая переносимость физических нагрузок между сердечной и дыхательной недостаточностью и/или физической детренированностью пациента. Недостатками данного метода являются потребность в

специальном оборудовании, в обучении персонала и высокая стоимость метода, что связано с ограничением его доступности в большинстве стационаров, а также с неспособностью ряда пациентов выполнить данное исследование ввиду тяжести клинического состояния. При невозможности выполнения КРНТ тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) представляет собой простой недорогой тест, который может проводиться для стратификации риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [29–31].

Тест 6-минутной ходьбы – это простой тест, который не требует специального оборудования и специальной подготовки врачей. Данный тест позволяет оценить субмаксимальный уровень функциональных возможностей пациента при ходьбе по ровной твердой поверхности в течение 6 минут [32].

Недостатками данного теста являются неспособность оценки реакций всех органов и систем, задействованных во время физической нагрузки, как в случае кардиореспираторного нагрузочного тестирования [33].

Несмотря на значительную корреляцию показателей ТШХ с пиковым потреблением кислорода (пик VO_2), данный тест не может рассматриваться в качестве альтернативы КРНТ, так как полученные результаты не являются надежным предиктором изменения пикового потребления кислорода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [34–36].

В ранее проведенных исследованиях была показана обратная корреляция между функциональным состоянием пациента с ХСН, оцененным по классификации NYHA, и результатами теста 6-минутной ходьбы [37–39]. В табл. 3 представлена корреляция параметров физической активности, оцененной при помощи ТШХ, показателя пикового потребления кислорода по результатам КРНТ и функционального класса сердечной недостаточности, оцененного на основании Нью-Йоркской классификации [40].

В ряде исследований было показано, что у пациентов с ХСН, обследованных перед включением в

лист ожидания трансплантации сердца, расстояние, пройденное во время ТШХ, менее 350 метров, имело 71% чувствительность и 60% специфичность для прогнозирования пикового VO_2 менее 14 мл/кг/мин во время проведения кардиореспираторного нагрузочного тестирования [41, 42].

Таким образом, тест 6-минутной ходьбы может использоваться в качестве альтернативы для измерения функционального состояния пациентов с сердечной недостаточностью и коморбидной патологией, например хронической обструктивной болезнью легких, в случае невозможности выполнить нагрузочные пробы [43–47].

К современным биомаркерам оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности и прогнозу течения заболевания относятся натрийуретические пептиды [48, 49].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению сердечной недостаточности [50] и Американской ассоциации кардиологов (AHA) [51] мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его предшественник N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) были включены в качестве обязательных маркеров при постановке диагноза «сердечная недостаточность».

Определение других диагностических биомаркеров, например таких, как маркер воспаления ST2, маркер окислительного стресса – фактор роста-дифференциации-15 и маркер ремоделирования сердца – галектин-3, могут быть полезными при назначении терапии, направленной на лечение сердечной недостаточности, но не являются обязательными при постановке данного диагноза [51].

В своей работе Jochem Hogenhuis et al. провели анализ ряда показателей на момент выписки из стационара 229 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. В анализ были включены следующие показатели: уровень мозгового натрийуретического пептида; дистанция, пройденная во время ТШХ; показатель фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA. Авторы продемонстрировали, что показатель уровня BNP слабо коррелировал с ФВ ЛЖ ($r = -0,29$, $p < 0,01$) и функциональным классом сердечной недостаточности ($r = 0,20$, $p < 0,01$). Также не было найдено корреляции между уровнями BNP и расстоянием, пройденным во время ТШХ ($r = -0,01$, $p = 0,87$). Таким образом, авторы сделали вывод, что уровень натрийуретического пептида в большей степени отражает состояние сердечной функции, тогда как дистанция, пройденная во время ТШХ, отражает функциональную способность организма, а эти два показателя представляют собой разные аспекты кли-

Таблица 3

Параметры физической активности и потребления кислорода у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности
Exercise and oxygen consumption in patients with different functional classes of CHF

ФК NYHA	Дистанция, пройденная во время ТШХ, м	Пиковое потребление кислорода, мл/мин/м ²
0	>551	>22,1
I	426–550	18,1–22,0
II	301–425	14,1–18,0
III	151–300	10,1–14,0
IV	<150	<10,0

нического синдрома хронической сердечной недостаточности [52].

Напротив, в исследовании Joseph F. Norman et al. был проведен корреляционный анализ для оценки отношения уровня натрийуретического пептида к показателям пикового потребления кислорода, полученным во время проведения КРНТ, и фракции выброса левого желудочка у 22 пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью. Результаты исследования позволили предположить, что уровень BNP в плазме крови может быть полезным клиническим показателем для оценки как общей функциональной способности, так и сократительной способности миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [53].

В своей работе Tomoko S. Kato et al. оценили значение показателей пикового потребления кислорода в сочетании с уровнем натрийуретического пептида у 424 потенциальных реципиентов, прошедших обследование перед трансплантацией сердца. В зависимости от полученных показателей пикового потребления кислорода все пациенты были разделены на три группы. В первую группу было включено 167 пациентов, во вторую группу – 146 и в третью группу – 111 человек. Показатель пикового потребления кислорода составил >14 мл/мин/кг в первой группе, от 10 до 14 мл/мин/кг и <10 мл/мин/кг во второй и третьей группах соответственно. В группу сравнения было включено 743 реципиента после трансплантации сердца *de novo*. Многопараметрический анализ показал, что высокий уровень BNP и низкий показатель пикового VO_2 были независимо связаны со смертью, необходимостью выполнения трансплантации сердца или имплантации систем механической поддержки кровообращения (МПК) (отношение рисков 3,5 и 0,6; 95% ДИ 1,24–9,23 и 0,03–0,71; $p = 0,02$ и $p < 0,0001$ соответственно). Выживаемость без МПК или без трансплантации сердца в течение года у пациентов с пиковым VO_2 от 10 до 14 мл/мин/кг была сопоставима с годичной выживаемостью после трансплантации сердца. Учитывая полученные данные, авторы разделили вторую группу на две подгруппы в зависимости от порогового значения уровня натрийуретического пептида – более 506 и менее 506 пг/мл. Годовая выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью и низким показателем BNP была сопоставима с годовой выживаемостью после трансплантации сердца (1 год: 90,8% против 87,2%; $p = 0,61$), тогда как пациенты с $BNP \geq 506$ пг/мл показали худшую выживаемость в течение года при условии отсутствия хирургического лечения хронической сердечной недостаточности (1 год: 79,7%; $p < 0,001$), по сравнению с пациентами после трансплантации сердца. Авторы сделали вывод, что комплексная оценка значения пикового потребления кислорода при физической нагрузке в

сочетании с уровнями натрийуретического пептида В-типа позволяет определить оптимальные сроки для включения пациентов в лист ожидания трансплантации сердца [54].

Shyh-Ming Chen et al. проанализировали выживаемость 377 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, и показали, что риск развития неблагоприятных событий в течение двух лет у пациентов с пороговыми значениями пикового потребления кислорода 10,2 мл/кг/мин, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии, составил 20% для всей когорты пациентов. На основании полученных данных авторы предложили схему оптимизированной стратегии для прогнозирования неблагоприятных событий, определения сроков и показаний для включения в лист ожидания трансплантации сердца или продолжения терапии хронической сердечной недостаточности (рис. 1) [55].

Актуальные клинические рекомендации по лечению пациентов с сердечной недостаточностью предлагают использовать показатель пикового потребления кислорода, полученный во время проведения КРНТ, в качестве одного из критериев для определения показаний включения пациента в лист ожидания трансплантации сердца. В работах 1990-х годов Mancini et al. было показано, что пиковое пороговое значение VO_2 , равное 14,0 мл/кг/мин, является показателем для включения пациентов в лист ожидания трансплантации сердца [56]. В 2000-х годах на фоне начала широкого применения бета-блокаторов в терапии ХСН пороговое значение было снижено до 12,0 мл/кг/мин [57]. В последнее время в связи с улучшением прогноза выживаемости на фоне применения «квадротерапии» прогностический порог был снижен до 10,2 мл/кг/мин [58].

В последнее время все большее значение придается оценке синдрома физического истощения (frailty) при оценке прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также при отборе пациентов на трансплантацию сердца и/или имплантацию механической поддержки кровообращения [59, 60].

Yasbanoo Moayedi et al. оценили прогностическую значимость и влияние на прогноз выживаемости синдрома физического истощения (frailty) в сочетании с таким прогностическим показателем оценки степени тяжести сердечной недостаточности, как пиковое потребление кислорода. Синдром физического истощения (frailty) оценивали с использованием модифицированных критериев согласно шкале Fried Frailty Phenotype (FFP). Полученные результаты интерпретировались как выраженная, умеренная и незначительная общая слабость. В исследование был включен 201 пациент с хронической сердечной недостаточностью. Медиана наблюдения составила 17,5 мес. (от 11 до 29,2 мес.). За период наблюдения

общая летальность составила 25 пациентов (12,4%). Годовая выживаемость среди пациентов с выраженной, умеренной и незначительной общей слабостью составила 78, 94 и 100% соответственно. Таким образом, авторы показали, что наличие выраженной степени синдрома общей слабости у пациентов с ХСН ассоциировалось с двукратным увеличением риска смертности (HR 2,01, $p < 0,0001$; 95% ДИ 1,42–2,84). При сравнительном анализе влияния данного син-

дрома в сочетании с показателем пикового VO_2 на прогноз выживаемости было показано, что пиковое значение VO_2 менее 12 мл/кг/мин в сочетании с выраженной общей слабостью было связано с повышенным риском летальности в сравнении с пациентами, чей показатель превышал значения 12 мл/кг/мин (HR 1,72, $p = 0,006$). Авторы сделали вывод, что выраженность синдрома общей слабости является одним из факторов риска неблагоприятного прогноза годовой

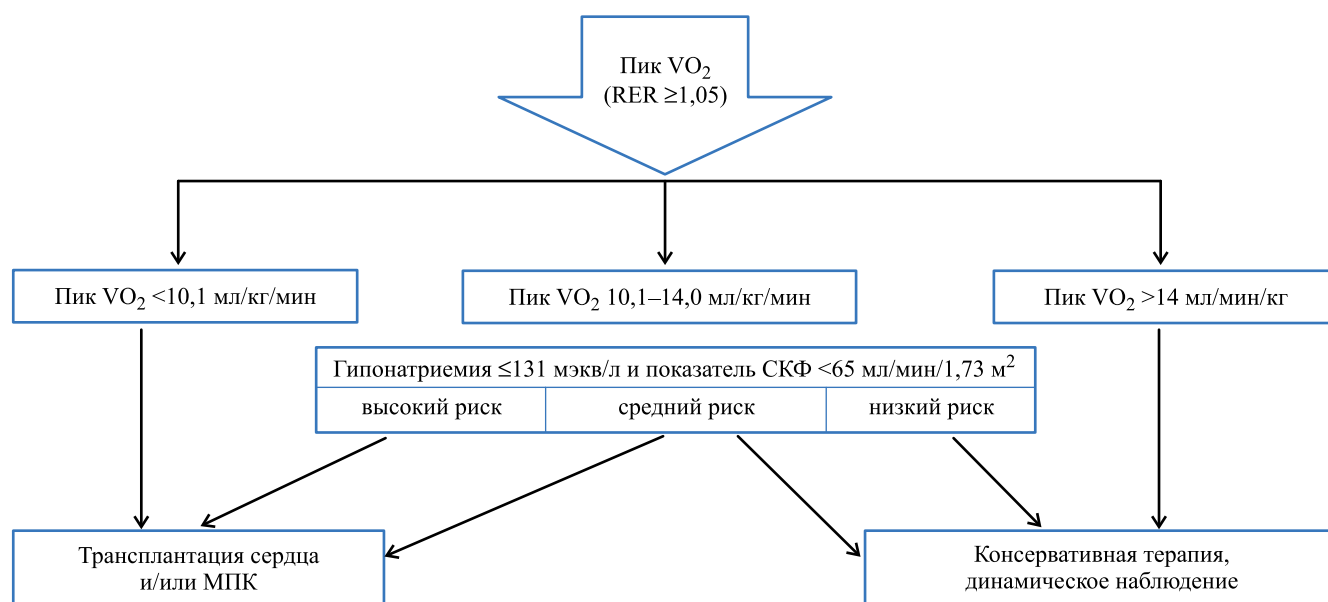


Рис. 1. Оптимизированная стратегия для прогнозирования неблагоприятных событий, определения сроков и показаний для трансплантации сердца. СКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; RER – коэффициент дыхательного обмена; МПК – механическая поддержка кровообращения

Fig. 1. Optimized strategy for predicting adverse events, timing, and indications for heart transplantation. СКФ – estimated glomerular filtration rate; RER – respiratory exchange ratio; МПК – mechanical circulatory support



Рис. 2. Комплексная неинвазивная оценка функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне систолической дисфункции перед трансплантацией сердца. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, КРНТ – кардиореспираторный нагрузочный тест, ЭхоКГ – эхокардиография

Fig. 2. Comprehensive non-invasive evaluation of the functional status of patients with chronic heart failure resulting from systolic dysfunction before heart transplantation. ХСН – chronic heart failure, ТШХ – 6-minute walk test, КРНТ – cardiorespiratory exercise test, ЭхоКГ – echocardiography

выживаемости у пациентов с низким показателем пикового потребления кислорода [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день существует ряд методов оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности, позволяющих провести комплексную оценку пациента, определить прогноз выживаемости, а также показания к продолжению медикаментозной терапии или потребности в хирургическом лечении терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, которое предполагает проведение ресинхронизирующей терапии, имплантацию систем длительной механической поддержки кровообращения и/или трансплантацию сердца. Модель оценки прогностического риска для пациентов с ХСН многопараметрическая, включающая большое количество переменных, полученных при проведении клинико-инструментального обследования пациента. Однако актуальность отдельных прогностических маркеров может варьироваться в зависимости от выраженности симптомов ХСН и наличия сопутствующих заболеваний.

На рис. 2 схематично представлены основные параметры оценки прогноза и планирования дальнейшей тактики, которые, на наш взгляд, широко доступны в практике медицинских учреждений.

Таким образом, персонализированный подход к выбору дальнейшей тактики лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в значительной степени зависит от прогноза выживания конкретного пациента. Прогнозирование будущего пациента с хронической сердечной недостаточностью – не совершенная наука, а количественная оценка факторов риска, являющаяся началом решения вопроса о тактике лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (8): 1342–1356. doi: 10.1002/ejhf.1858.
2. Daneshvar DA, Czer LS, Phan A, Trento A, Schwarz ER. Heart transplantation in the elderly: why cardiac transplantation does not need to be limited to younger patients but can be safely performed in patients above 65 years of age. *Ann Transplant.* 2010; 15 (4): 110–119.
3. 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): 4–14. 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/kardiologiya.2021.4.n1628>.
4. Marcondes-Braga FG, Vieira JL, Souza Neto JD, Calado G, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, Clausell N. Emerging Topics in Heart Failure: Contemporaneous Management of Advanced Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115 (6): 1193–1196.
5. Zhao HL, Cui W. Prognostic risk scores for patients with heart failure. *Br J Hosp Med (Lond).* 2021; 83 (5): 118–132. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0594>.
6. Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Coats AJS et al. ESC HF Long Term Registry Investigators. Performance of prognostic risk scores in chronic heart failure patients enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *JACC Heart Fail.* 2018; 6 (6): 452–462.
7. Simpson J, Jhund PS, Lund LH, Padmanabhan S, Claggett BL, Shen L et al. Prognostic Models Derived in PARADIGM-HF and Validated in ATMOSPHERE and the Swedish Heart Failure Registry to Predict Mortality and Morbidity in Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (4): 432–441.
8. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1350–1354.
9. Writing Committee; Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77 (6): 772–810.
10. Понцов ВН, Золотова ЕН. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (1): 120–126. Poptsov VN, Zolotova EN. Heart transplantation in diabetic recipients. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2018; 20 (1): 120–126. (In Russ.).
11. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (23): e014240.
12. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K et al. Chronic heart failure in congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (8): 770–801.
13. Ross HJ, Law Y, Book WM, Broberg CS, Burchill L, Cecchin F et al. Transplantation and mechanical circulatory support in congenital heart disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (8): 802–820.
14. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (10): 816–822.

15. Wasserman K. Coupling of external to cellular respiration during exercise: the wisdom of the body revisited. *Am J Physiol*. 1994; 266: 519–539.
16. Sietsema KE, Sue DY, Stringer WW, Ward SA. Wasserman & Whipp's principles of exercise testing and interpretation. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
17. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016; 47 (2): 429–460. doi: 10.1183/13993003.00745-2015.
18. Mezzani A, Corrà U, Bosimini E, Giordano A, Giannuzzi P. Contribution of peak respiratory exchange ratio to peak VO₂ prognostic reliability in patients with chronic heart failure and severely reduced exercise capacity. *Am Heart J*. 2003; 145 (6): 1102–1107.
19. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20 (1): 3–15.
20. Agostoni P, Dumitrescu D. How to perform and report a cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2019; 288: 107–113.
21. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L et al. EACPR/AHA scientific statement: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012; 126 (18): 2261–2274.
22. Wagner J, Agostoni P, Arena R, Belardinelli R, Dumitrescu D, Hager A et al. The role of gas exchange variables in cardiopulmonary exercise testing for risk stratification and management of heart failure with reduced ejection fraction. *Am Heart J*. 2018; 202: 116–126.
23. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun X-G, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 5th Edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
24. Weisman IM, Marciniuk D, Martinez FJ, Sciarba F, Sue D, Myers J et al. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 211–277.
25. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*. 2005; 111: 2313–2318.
26. Cattadori G, Agostoni P, Corra U, Di Lenarda A, Sinagra G, Veglia F et al. Severe heart failure prognosis evaluation for transplant selection in the era of beta blockers: role of peak oxygen consumption. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 5078–5081.
27. Bentley DJ, Newell J, Bishop D. Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med*. 2007; 37 (7): 575–586.
28. Löllgen H, Leyk D. Exercise testing in sports medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115: 409–416.
29. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Sixminute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009; 2 (6): 549–555.
30. Zielińska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA. Prognostic Value of the Six-Minute Walk Test in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Literature Review. *Rehabil Res Pract*. 2013; 2013: 965494.
31. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Eggebeen J, Stewart KP, Kitzman DW. Association between 6-minute walk test distance and objective variables of functional capacity after exercise training in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction: a randomized exercise trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98 (3): 600–603.
32. Будневский АВ, Кравченко АЯ, Токмачев РЕ, Черник ТА, Токмачев ЕВ, Летникова ЮБ. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (6): 2460. Budnevsky AV, Kravchenko AY, Tokmachev RE, Chernik TA, Tokmachev EV, Letnikova YuB. Diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6-minute walk test in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (6): 2460. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2460.
33. Uszko-Lencer NHMK, Mesquita R, Janssen E, Werter C, Brunner-La Rocca HP, Pitta F et al. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017; 240: 285–290.
34. Cheatham C, Taylor R, Burke V, O'Driscoll G, Green DJ. The 6-minute walk test does not reliably detect changes in functional capacity of patients awaiting cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (7): 848–853.
35. Omar HR, Guglin M. The longitudinal relationship between six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing, and association with symptoms in systolic heart failure: analysis from the ESCAPE trial. *Eur J Intern Med*. 2017; 40: e26–e28.
36. Farag EM, Al-Daydamony MM, Gad MM. What is the association between left ventricular diastolic dysfunction and 6-minute walk test in hypertensive patients? *J Am Soc Hypertens*. 2017; 11: 158–164.
37. Lansa Ch, Ciderc A, Nylanderand E, Brudin L. The relationship between six-minute walked distance and health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J*. 2022 Dec; 56 (1): 310–315. <https://doi.org/10.1080/14017431.2022.2107234>.
38. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S, Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2009; 15 (2): 130–135.

39. McCabe N, Butler J, Dunbar SB, Higgins M, Reilly C. Six-minute walk distance predicts 30-day readmission after acute heart failure hospitalization. *Heart Lung*. 2017; 46 (4): 287–292.
40. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York heart association classification and the 6-minute walk distance: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2015; 38 (10): 621–628.
41. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF Jr, Swedberg K, Califf RM, O'Connor CM. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001; 88 (9): 987–993.
42. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (1): 111–117.
43. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A sixminute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr*. 1996; 129: 362–366.
44. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158 (4): 1185–1189.
45. Omar HR, Guglin M. Prognostic value of 6-minute walk test and cardiopulmonary exercise test in acute heart failure (from the ESCAPE trial). *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2021; 1: 42–51.
46. Grundtvig M, Eriksen-Volnes T, Ørn S, Slind EK, Gulstad L. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct; 7 (5): 2904–2911.
47. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21 (6): 715–731.
48. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2019; 5 (1): 44–49.
49. Алиева АМ, Резник ЕВ, Гасанова ЭТ, Жбанов ИВ, Никитин ИГ. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8 (5): 333–345. Alieva AM, Reznik EV, Gasanova ET, Zbanov IV, Nikitin IG. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8 (5): 333–345. [In Russ.].
50. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 891–975.
51. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology / American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. *Circulation*. 2017; 136: e137–e161.
52. Hogenhuis J, Jaarsma T, Voors AA, Hillege HL, Lesman I, van Veldhuisen DJ. Correlates of B-type natriuretic peptide and 6-min walk in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2006; 108 (1): 63–67.
53. Norman JF, Pozehl BJ, Duncan KA, Hertzog MA, Elokda AS, Krueger SK. Relationship of Resting B-type Natriuretic Peptide Level to Cardiac Work and Total Physical Work Capacity in Heart Failure Patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009; 29 (5): 310–313.
54. Kato TS, Collado E, Khawaja T, Kawano Y, Kim M, Farr M et al. Value of Peak Exercise Oxygen Consumption Combined With B-type Natriuretic Peptide Levels for Optimal Timing of Cardiac Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2013; 6 (1): 6–14.
55. Chen SM, Wu PJ, Wang LY, Wei CL, Cheng CI, Fang HY et al. Optimizing exercise testing-based risk stratification to predict poor prognosis after acute heart failure. *ESC Heart Failure*. 2023 Apr. 10 (2): 895–906. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14240>.
56. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Muller, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991; 83: 778–786.
57. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, de las Fuentes L, Meyer T et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving β -adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22 (10): 1141–1148.
58. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (3): 315–325.
59. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (1): 1–23.
60. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, McNallan SM et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (4): 359–365.
61. Moayed Y, Duero Posada JG, Foroutan F, Goldraich LA, Alba AC, MacIver J, Ross HJ. The prognostic significance of frailty compared to peak oxygen consumption and B-type natriuretic peptide in patients with advanced heart failure. *Clin Transplant*. 2018; 32 (1): e13158.

Статья поступила в редакцию 27.07.2023 г.
The article was submitted to the journal on 27.07.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-97-102

ВОЗМОЖНОСТИ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Ю. Колесников, А.А. Арнт, Н.А. Кочергин

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

Васкулопатия трансплантированного сердца (ВТС) – это форма ишемической болезни сердца, возникающая у пациентов после ортотопической трансплантации сердца. ВТС является одной из ведущих причин смерти реципиентов. Вероятность летального исхода составляет 10%. ВТС может манифестировать уже через 1 год после ортотопической трансплантации сердца. У больных отсутствует типичный для ишемической болезни сердца болевой синдром из-за денервации сердца. Первыми клиническими проявлениями могут быть застойная сердечная недостаточность, желудочковые аритмии или даже внезапная сердечная смерть. Наиболее частым методом диагностики ВТС является коронарография. Чувствительность ангиографии достаточно низкая (около 44%), что не позволяет выявлять ВТС на ранней стадии заболевания. Сегодня широкое распространение получили внутрисосудистые методы визуализации (внутрисосудистый ультразвук, оптическая когерентная томография), которые позволяют оценить морфологию поражения коронарных артерий, в том числе ВТС. Данная статья посвящена современным возможностям внутрисосудистых методов визуализации в диагностике ВТС. ВТС является основной причиной развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности у пациентов после ОТС. Внутрисосудистые методы визуализации позволяют на ранних сроках диагностировать данную патологию и профилактировать неблагоприятный исход у сложной категории больных с трансплантированным сердцем. Учитывая преимущества оптической когерентной томографии и недостатки внутрисосудистого ультразвукового исследования, оптическая когерентная томография представляется более информативным методом диагностики ВТС.

Ключевые слова: васкулопатия трансплантированного сердца, ортотопическая трансплантация сердца, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография.

CAPABILITIES OF INTRAVASCULAR IMAGING TECHNIQUES IN THE DIAGNOSIS OF CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY: LITERATURE REVIEW

A.Yu. Kolesnikov, A.A. Arnt, N.A. Kochergin

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

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is a coronary heart disease (CHD), arising after an orthotopic heart transplant (OHT), and it is one of the leading causes of death in heart recipients. The probability of death is 10%. CAV can manifest as early as 1 year after OHT. Patients do not have pain syndrome that is typical for CHD due to cardiac denervation. The first clinical manifestations may be congestive heart failure, ventricular arrhythmias or even sudden cardiac death. Coronary angiography is the routine technique for CAV detection. However, it is not sensitive enough (about 44%) for CAV detection at an early stage of the disease. Today, intravascular imaging methods (intravascular ultrasound, optical coherence tomography), which allow the evaluation of the morphology of coronary artery lesions, including CAV, have become widespread. This article is devoted to the modern capabilities of intravascular imaging methods in the diagnosis of CAV. CAV is the main cause of myocardial infarction and chronic heart failure in patients after OHT. Intravascular imaging techniques allow early detection of this condition and prevention of unfavorable outcomes in a complex category of heart recipients. Given the

Для корреспонденции: Колесников Алексей Юрьевич. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6. Тел. (913) 336-58-29. E-mail: inobi05@yandex.ru

Corresponding author: Aleksei Kolesnikov. Address: 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (913) 336-58-29. E-mail: inobi05@yandex.ru

advantages of optical coherence tomography (OCT) and disadvantages of intravascular ultrasound (IVUS), OCT appears to be a more informative method of CAV detection.

Keywords: cardiac allograft vasculopathy, orthotopic heart transplantation, intravascular ultrasound, optical coherence tomography.

ВВЕДЕНИЕ

Васкулопатия трансплантированного сердца (ВТС) – это уникальная форма патологии коронарных артерий, возникающая у реципиентов после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) [1]. Васкулопатия может манифестировать уже через 1 год после пересадки сердца. Медиана выживаемости пациентов с ВТС составляет 14,8 года. Распространенность ВТС через 1, 5, 10 лет после ОТС составляет 8, 29 и 47% соответственно. Данная патология приводит к смерти реципиентов в 10% случаев [2, 3].

Коронарография остается «золотым стандартом» диагностики ВТС. Чувствительность ангиографии составляет 44% [4]. Однако ряд исследований, оценивающих гистологическое строение сосудистой стенки коронарных артерий трансплантированного сердца, показали, что у 75% пациентов наблюдались изменения, характерные для ВТС, несмотря на нормальную коронарографию [5, 6]. Таким образом, ангиография не позволяет выявлять ВТС на ранней стадии заболевания [4, 7, 8].

Сегодня широкое распространение получили внутрисосудистые методы визуализации (ВМВ), такие как внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ), которые позволяют оценить морфологию поражения коронарных артерий, в том числе ВТС. Данная статья посвящена современным возможностям ВМВ в диагностике ВТС.

ПАТОГЕНЕЗ ВТС

ВТС представляет собой прогрессирующую облитерирующую форму пролиферации интимы. ВТС охватывает комплекс сосудистых изменений, характеризующихся фибромышечной гиперплазией интимы (артериосклероз), васкулитом и атеросклерозом. Поражаются не только артерии, но и вены. Данное состояние развивается в результате сложного и до конца не изученного взаимодействия между многочисленными иммунными и неиммунными факторами [9, 10].

Центральную роль в развитии ВТС играют эндотелиальные клетки трансплантата, они являются первыми клетками, распознанными иммунной системой хозяина, фактически становясь антигенами [11], в результате чего начинается выработка антител. Эндотелиальные клетки трансплантата играют не только пассивную роль, будучи распознанными иммунной системой хозяина, также они могут инициировать каскад воспаления, усиливая адгезию главного

комплекса гистосовместимости (ГКГ) и приводя к фибропролиферативному ответу [1, 12].

Иммунные факторы

Адгезия полиморфных форм ГКГ I и II классов, о которой говорилось выше, приводит к развитию аллоиммунных реакций. Аллореактивные Т-клетки хозяина, опосредованные Т-хелперами, приводят к выработке цитокинов, таких как интерлейкины 2, 4, 5 и 6, фактора некроза опухоли-альфа и гамма-интерферонов. Эти факторы способствуют миграции гладкомышечных клеток в слой интимы, их пролиферации и отложению во внеклеточном матриксе. Посредством хемокинов происходит дополнительная миграция Т-хелперов и моноцитов, которые усиливают воспалительную реакцию [10–12].

Гуморальный компонент является решающим фактором повреждения аллотрансплантата после ОТС. Эндотелиальные клетки донора содержат на своей поверхности антитела к человеческому лейкоцитарному антигену. Наличие у реципиента донорспецифических антител вызывает повреждение эндотелия посредством активации комплемента и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Также антитела к человеческому лейкоцитарному антигену могут стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток [11–13]. Многочисленные эндогенные молекулы, полученные из внеклеточного матрикса, а также клеточных органелл (например, митохондрий, цитоплазмы и ядра), также могут стимулировать воспалительный процесс и как следствие развитие ВТС посредством активации макрофагов и дендритных клеток [9, 10, 14].

Неиммунные факторы

Сосудистые факторы, хирургическое повреждение трансплантата, а также инфекции могут приводить к повреждению сосудов, повышать иммуногенность трансплантата и приводить к развитию аллоиммунного ответа. Смерть мозга донора играет ключевую роль в исходе трансплантации, поскольку происходит большой выброс катехоламинов в кровь, развитие эндокринных нарушений или гипоперфузии органов, что приводит к ишемическому повреждению трансплантата после операции [9–11]. В раннем послеоперационном периоде происходит выработка активных форм кислорода, которые повреждают микроциркуляторное русло, а также активизируют пролиферацию эндотелия [12, 13].

Цитомегаловирусная инфекция обладает способностью мимикрировать с поверхностью эндотелия, что приводит к перекрестной реактивности. Кроме того, инфекция может непосредственно активировать пролиферацию эндотелиальных клеток трансплантата и усиливать окислительный стресс, индуцируя выработку молекул адгезии и способствуя эндотелиальной дисфункции путем нарушения регуляции и выработки оксида азота [13, 14].

ВСУЗИ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ВТС

В настоящее время ВСУЗИ становится новым стандартом скрининга ВТС. Использование ВСУЗИ у пациентов после трансплантации сердца началось с 90-х годов прошлого века [4, 6]. Применение ВСУЗИ привело к значительным успехам в раннем выявлении заболевания. Благодаря высокой проникающей способности ультразвук обеспечивает визуализацию просвета и стенки сосуда в поперечном сечении, что способствует лучшей диагностике ВТС (рис. 1) [1]. В перспективном исследовании Torres et al. проводилось сравнение чувствительности коронарной ангиографии и ВСУЗИ в диагностике ВТС у 31 пациента со средними сроками после ОТС – 3,7 года. ВСУЗИ выявило признаки ВТС у 54,8% пациентов, в то время как коронароангиография – у 32,3%. Исследование показало, что ВСУЗИ является более чувствительным диагностическим инструментом по сравнению с коронарной ангиографией [1, 15].

В исследование O. Mendiz et al. были включены в общей сложности 114 пациентов после ОТС, которым были проведены коронарография и ВСУЗИ. Средний срок наблюдения составил 87 ± 61 месяц. Ученым удалось установить, что чувствительность выявления ВТС методом ангиографии составила 24%, а ВСУЗИ – 76,3% [16].

Утолщение интимы наиболее выражено в первый год после трансплантации сердца, что, вероятно, является следствием повышенного иммунного ответа в ранние сроки после трансплантации. В многоцентровом исследовании Kobashigawa et al. продемонстрировали, что увеличение максимальной толщины интимы (МТИ) $\geq 0,5$ мм от исходного уровня связано с более высокой летальностью, потерей трансплантата и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями, а также более высокой вероятностью развития ВТС в течение 5 лет [4]. В свою очередь, в исследовании Potena et al. изменения МТИ $\geq 0,35$ мм через 5 лет после трансплантации достоверно коррелировали со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у 131 пациента. Кроме того, выраженное утолщение интимы (средний МТИ $0,9 \pm 0,3$ мм) было связано с десятикратным увеличением риска больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1, 17, 18].

ВСУЗИ может идентифицировать морфологию бляшек, а также выявить прогрессирование ВТС на ранней стадии [19–21].

Однако, несмотря на эффективность, существуют и ограничения ВСУЗИ: нормальная толщина интимы и медики значительно ниже разрешающей способности ВСУЗИ (от 150 до 200 мкм). Поэтому ранние признаки ВТС, когда специфическая терапия может быть потенциально более эффективной, не всегда обнаруживаются. Также ВСУЗИ не может выявить такие значимые структуры, как макрофаги, фиброатеромы с тонкой покрывкой [6, 22, 23].

ОКТ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ВТС

В настоящее время ОКТ рассматривается как альтернатива ВСУЗИ при скрининге у пациентов с ВТС [1]. ОКТ – метод, который использует ближний инфракрасный свет, что позволяет выполнять визуа-

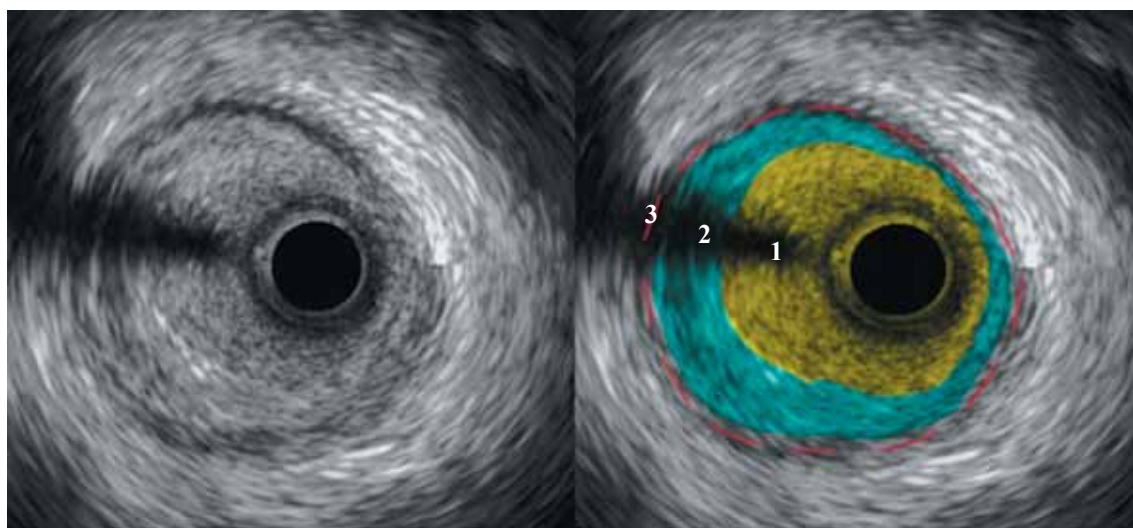


Рис. 1. ВСУЗИ у пациента с ВТС (1 – просвет сосуда; 2 – гиперплазия интимы; 3 – медиа)

Fig. 1. IVUS in a CAV patient (1 – vascular lumen; 2 – intimal hyperplasia; 3 – media)

лизацию с высоким разрешением. Использовать ОКТ для диагностики ВТС начали сравнительно недавно, что позволило лучше понять патогенез васкулопатии [14, 19, 20]. Одним из свойств ОКТ является способность четко различать широкий спектр компонентов сосудистой стенки. ОКТ точнее представляет границу раздела интима–медиа, классифицируя ткани как фиброзные, гомогенные, фиброзно-кальцинированные, с четко определенными границами, или с диффузными границами, или с обильным количеством липидов, что позволяет обнаруживать гиперплазию интимы ≤ 150 мкм [1, 24, 25]. На рис. 2 представлены данные ОКТ у пациента с ВТС.

С целью оценки эффективности ОКТ для скрининга ВТС в исследовании OTCASV провели оценку на 15 пациентах, которым от 1 до 4 лет назад была проведена ОТС. Всем пациентам была выполнена коронароангиография с последующей ОКТ. По данным ангиографии признаков ВТС выявлено не было, но методом ОКТ выявлена гиперплазия неоинтимы с МИТ более 1 мм у 8 из 15 пациентов. Кроме того, у 7 из 15 человек были богатые липидами или кальцинированные атеросклеротические бляшки. Исследователи пришли к выводу, что ОКТ обеспечивает количественную визуализацию коронарных артерий с высоким разрешением и ее использование позволяет детально оценить стенку коронарной артерии и ранние морфологические изменения, которые происходят после трансплантации сердца [20, 26].

Недостатком ОКТ является небольшая глубина проникновения – 1–2 мм [20, 23]. При выраженной гиперплазии интимы визуализация подлежащих слоев затруднена с помощью ОКТ. Другим недостатком ОКТ является необходимость для получения высококачественных изображений полного вымывания

форменных элементов крови из коронарных сосудов [20, 27, 28].

ОКТ ПРОТИВ ВСУЗИ

По сравнению с ВСУЗИ ОКТ имеет в 10 раз более высокое осевое разрешение (10–15 мкм) и обеспечивает визуализацию, близкую к гистологическому уровню. Такие структуры, как макрофаги, толщина фиброзной оболочки бляшки и детали ультраструктуры бляшки, которые не могут быть визуализированы при ВСУЗИ, могут быть четко видны при ОКТ [23, 27, 29].

Одно из самых ранних исследований, сравнивающих ОКТ и ВСУЗИ в нативных трупных образцах, показало, что толщина интимы/медиа имела более высокую корреляцию с гистологическим исследованием по данным ОКТ, чем ВСУЗИ [4]. Ранние исследования показали преимущества ОКТ перед ВСУЗИ для оценки ВТС. Хоу и др. оценили проксимальный, средний и дистальный сегменты передней нисходящей артерии с помощью ОКТ и ВСУЗИ у 7 пациентов, перенесших длительную трансплантацию. Гиперплазия интимы, определяемая как интима >100 мкм, была выявлена в 66,7% по ОКТ, но только в 14,3% случаев на ВСУЗИ. Толщина интимы <150 мкм не определялась на ВСУЗИ [4]. ОКТ более чувствительна в выявлении патологических изменений, включая *vasa vasorum* и фиброатеромы с тонкой покрывкой, не видимые по данным ВСУЗИ [15, 18, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВТС является основной причиной развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности у пациентов после ОТС. ВМВ позволяют на ранних сроках диагностировать данную патологию

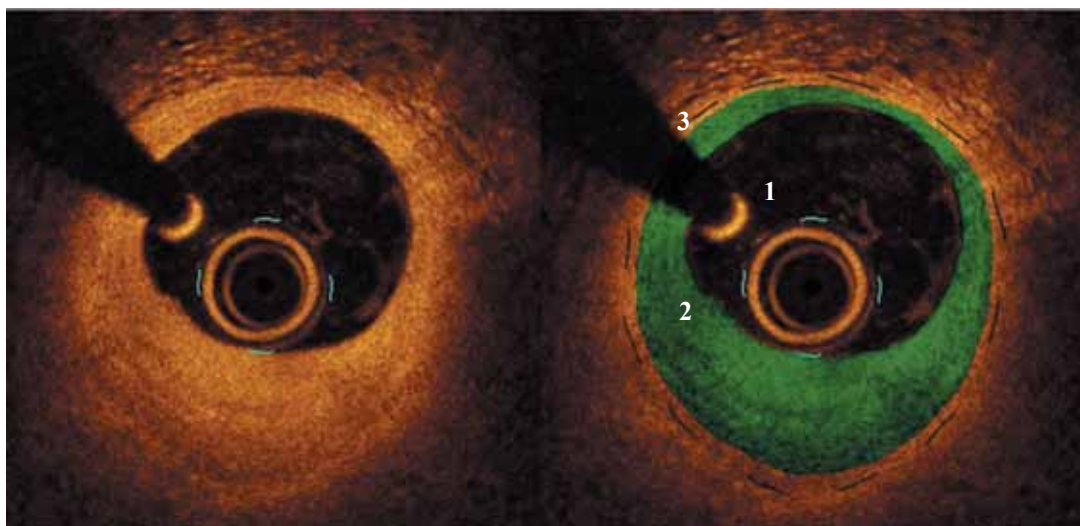


Рис. 2. ОКТ у пациента с ВТС (1 – просвет сосуда; 2 – гиперплазия интимы; 3 – медиа)

Fig. 2. OCT in a CAV patient (1 – vascular lumen; 2 – intimal hyperplasia; 3 – media)

гию и профилировать неблагоприятный исход у сложной категории больных с трансплантированным сердцем. Учитывая преимущества ОКТ и недостатки ВСУЗИ, ОКТ представляется более информативным методом диагностики ВТС.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-10009, <https://rscf.ru/project/23-75-10009/>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pighi M, Gratta A, Marin F, Bellamoli M, Lunardi M, Fezzi S et al. Cardiac allograft vasculopathy: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020 Oct; 34 (4): 100569. doi: 10.1016/j.trre.2020.100569. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32739137.
2. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct; 36 (10): 1037–1046. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.019. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28779893.
3. Wu MY, Ali Khawaja RD, Vargas D. Heart Transplantation: Indications, Surgical Techniques, and Complications. *Radiol Clin North Am*. 2023 Sep; 61 (5): 847–859. doi: 10.1016/j.rcl.2023.04.011. Epub 2023 May 15. PMID: 37495292.
4. Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. Detection and Imaging of Cardiac Allograft Vasculopathy. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2013 May; 6 (5): 613–623. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.001.
5. Olymbios M, Kwiecinski J, Berman DS, Kobashigawa JA. Imaging in Heart Transplant Patients. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2018 Oct; 11 (10): 1514–1530. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.019. PMID: 30286911.
6. Clemmensen TS, Jensen NM, Eiskjær H. Imaging of Cardiac Transplantation: An Overview. *Semin Nucl Med*. 2021 Jul; 51 (4): 335–348. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.12.012. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33455723.
7. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct; 38 (10): 1056–1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
8. Spartalis M, Spartalis E, Tzatzaki E, Tsilimigras DI, Moris D, Kontogiannis C et al. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: current prevention and treatment strategies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan; 23 (1): 303–311. doi: 10.26355/eur-rev_201901_16777.
9. Kindel SJ, Pahl E. Current therapies for cardiac allograft vasculopathy in children. *Congenit Heart Dis*. 2012 Jul-Aug; 7 (4): 324–335. doi: 10.1111/j.1747-0803.2012.00666.x. Epub 2012 May 22. PMID: 22613206.
10. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F et al. Document reviewers. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Sep; 16 (9): 919–948. doi: 10.1093/ehjci/jev139. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26139361.
11. Vassalli G, Gallino A, Weis M, von Scheidt W, Kappenberger L, von Segesser LK, Goy JJ. Working Group Microcirculation of the European Society of Cardiology. Alloimmunity and nonimmunologic risk factors in cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J*. 2003 Jul; 24 (13): 1180–1188. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00237-9. PMID: 12831811.
12. Laks JA, Dipchand AI. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Pediatr Transplant*. 2022 May; 26 (3): e14218. doi: 10.1111/petr.14218. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34985793.
13. Shetty M, Chowdhury YS. Heart Transplantation Allograft Vasculopathy. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32310459.
14. 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 Jan 2; 137 (1): 71–87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029753. PMID: 29279339.
15. Nikolova AP, Kobashigawa JA. Cardiac Allograft Vasculopathy: The Enduring Enemy of Cardiac Transplantation. 2019 Jul; 103 (7): 1338–1348. doi: 10.1097/TP.0000000000002704.
16. Mendiz OA, Gamboa P, Renedo MF, Lev GA, Favalloro LE, Bertolotti AM. Intravascular ultrasound for cardiac allograft vasculopathy detection. *Clin Transplant*. 2021 Feb; 35 (2): e14167. doi: 10.1111/ctr.14167. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33237578.
17. Legutko J, Bryniarski KL, Kaluza GL, Roleder T, Pociask E, Kedhi E et al. Intracoronary Imaging of Vulnerable Plaque-From Clinical Research to Everyday Practice. *J Clin Med*. 2022 Nov 9; 11 (22): 6639. doi: 10.3390/jcm11226639.
18. Brown AJ, Obaid DR, Costopoulos C, Parker RA, Calvert PA, Teng Z et al. Direct Comparison of Virtual-Histology Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography Imaging for Identification of Thin-Cap Fibroatheroma. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct; 8 (10): e003487. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003487.
19. Кочергин НА, Кочергина АМ. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в

- коронарных артериях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21 (1): 2909. Kochergin NA, Kochergina AM. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022; 21 (1): 2909. [In Russ.]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2909.
20. Кочергин НА, Загородников НИ, Фролов АВ, Тарасов РС, Ганюков ВИ. Оптическая когерентная томография как метод оценки системы «конduit – анастомоз – артерия» у пациентов после коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022; 11 (4): 151–157. Kochergin NA, Zagorodnikov NI, Frolov AV, Tarasov RS, Ganyukov VI. Optical coherence tomography as a method for assessing the conduit-anastomosis-artery system in patients after coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022; 11 (4): 151–157. [In Russ.]. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-151-157.
21. Tomai F, Adorisio R, De Luca L, Pilati M, Petrolini A, Ghini AS et al. Coronary plaque composition assessed by intravascular ultrasound virtual histology: association with long-term clinical outcomes after heart transplantation in young adult recipients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Jan 1; 83 (1): 70–77. doi: 10.1002/ccd.25054. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23765788.
22. Dyrbuś M, Gąsior M, Szygula-Jurkiewicz B, Przybyłowski P. The role of optical coherence tomography and other intravascular imaging modalities in cardiac allograft vasculopathy. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2020 Mar; 16 (1): 19–29. doi: 10.5114/aic.2020.93909.
23. Acharya D, Loyaga-Rendon RY, Chatterjee A, Rajapreyar I, Lee K. Optical Coherence Tomography in Cardiac Allograft Vasculopathy: State-of-the-Art Review. *Circ Heart Fail*. 2021 Sep; 14 (9): e008416. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008416. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34414769.
24. Tomai F, De Luca L, Petrolini A, Di Vito L, Ghini AS, Corvo P et al. Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy in late survivors of pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jan; 35 (1): 74–79. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.011. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26452998.
25. Xing L, Higuma T, Wang Z, Aguirre AD, Mizuno K, Takano M et al. Clinical Significance of Lipid Rich Plaque Detected by Optical Coherence Tomography: A 4-Year Follow-Up Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (20): 2502–2513. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.556.
26. Kawai K, Sato Y, Hokama JY, Kawakami R, Konishi T, Ghosh SKB et al. Histology, OCT, and Micro-CT Evaluation of Coronary Calcification Treated With Intravascular Lithotripsy: Atherosclerotic Cadaver Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023 Sep 11; 16 (17): 2097–2108. doi: 10.1016/j.jcin.2023.06.021.
27. Кочергин НА, Ганюков ВИ, Загородников НИ, Фролов АВ. Оптическая когерентная томография коронарных шунтов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4S): 89–94. Kochergin NA, Ganyukov VI, Zagorodnikov NI, Frolov AV. Optical coherence tomography of coronary grafts. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4S): 89–94. [In Russ.]. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-89-94.
28. Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J, Li J, Lennon RJ, Gulati R et al. Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: new insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2013 Sep; 34 (33): 2610–2617. doi: 10.1093/eurheartj/ehd236. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23801824; PMCID: PMC3758840.
29. Fenton M, Mahmood A, Burch M, Simmonds J, Kuhn MA. Comparative Study of Pediatric Coronary Allograft Vasculopathy Between Single Centers in North America and United Kingdom. *Transplant Proc*. 2018 Dec; 50 (10): 3705–3709. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.06.022.

Статья поступила в редакцию 09.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 09.11.2023

ПОЛУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА СУСПЕНЗИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК РОГОВИЦЫ ЧЕЛОВЕКА, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЛАЗ ДОНОРОВ-ТРУПОВ, ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *EX VIVO*

Д.С. Островский¹, С.А. Борзенко^{1, 2}, Б.Э. Малюгин^{1, 2}, О.П. Антонова¹, М.Х. Хубецова¹, Т.З. Керимов^{1, 2}

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

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания роговицы являются одной из основных причин слепоты во всем мире. Одним из этиологических факторов, приводящих к поражению роговицы, являются эндотелиальные дистрофии. Эндотелий роговицы представляет собой монослой клеток, практически не обладающих митотической активностью. При снижении плотности эндотелиальных клеток роговицы ниже критического порога эндотелий утрачивает способность регулировать гидратацию стромы роговицы, что приводит к ее помутнению, и как следствие, снижению остроты зрения и качества жизни пациента. В связи с этим в клинической практике широко используются различные варианты кератопластики. На сегодня существует техническая возможность как пересадки всех слоев роговицы в случае сквозной кератопластики, так и трансплантации заднего эпителия в ходе послойных кератопластических операций. Данные хирургические подходы широко вошли в повседневную практику, однако требуют использования дефицитного материала – трупных донорских роговиц, из которых в условиях глазного тканевого банка формируют трансплантаты для вышеупомянутых операций. В связи с этим в последние годы предложены протоколы получения культуры эндотелиальных клеток роговицы человека для последующей трансплантации, однако использование подобных подходов на территории России ограничено законом. **Целью** данного исследования явилось экспериментальное обоснование возможности трансплантации некультивируемых эндотелиальных клеток, выделенных из трупных человеческих роговиц. **Материалы и методы.** Первый этап работы состоял в получении суспензии эндотелиальных клеток из трупных донорских роговиц и ее изучении, на втором этапе выполнялась оценка трансплантационной эффективности полученной клеточной суспензии в эксперименте *ex vivo*. **Результаты.** В результате проведенных исследований показана высокая жизнеспособность и сохранность фенотипа клеток после трансплантации предлагаемым методом. **Выводы.** Полученные данные позволяют сделать вывод о сохранности фенотипа и способности к адгезии, а также о высоком уровне жизнеспособности клеточной суспензии при адекватной потере эндотелиальных клеток в ходе трансплантации в эксперименте *ex vivo*.

Ключевые слова: роговица, эндотелий, задний эпителий, трансплантация, клетки.

Для корреспонденции: Островский Дмитрий Сергеевич. Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а, стр. 1. Тел. (499) 488-85-58. E-mail: dmitriy.ostrovskiy@gmail.com

Corresponding author: Dmitriy Ostrovskiy. Address: 59a, Beskudnikovsky Bulvar, Moscow, 127486, Russian Federation. Phone: (499) 488-85-58. E-mail: dmitriy.ostrovskiy@gmail.com

PREPARATION AND EVALUATION OF A SUSPENSION OF HUMAN CORNEAL ENDOTHELIAL CELLS ISOLATED FROM THE EYES OF CADAVERIC DONORS FOR TRANSPLANTATION IN AN EX VIVO EXPERIMENT

D.S. Ostrovsky¹, S.A. Borzenok^{1, 2}, B.E. Malyugin^{1, 2}, O.P. Antonova¹, M.Kh. Khubetsova¹, T.Z. Kerimov^{1, 2}

¹ Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Background. According to the World Health Organization, corneal diseases are one of the major causes of blindness globally. Endothelial dystrophy is one of the etiological factors leading to corneal diseases. The corneal endothelium is a monolayer of cells with virtually no mitotic activity. When the density of corneal endothelial cells falls below a critical threshold, the endothelium loses its ability to regulate corneal stromal hydration. This leads to corneal clouding and, consequently, to reduced visual acuity and quality of life of the patient. In this regard, various keratoplasty methods are widely used in clinical practice. Today, it is technically possible to transplant all corneal layers via penetrating keratoplasty, and to transplant the posterior epithelium via layer-by-layer keratoplasty. These surgical approaches are now widely used in everyday practice, but they require the use of scarce material – cadaveric donor corneas, from which grafts for the above-mentioned operations are formed in the conditions of an eye bank. In this regard, protocols for obtaining human corneal endothelial cell (HCEC) culture for subsequent transplantation have been proposed in recent years. However, the use of such approaches in Russia is limited by the law. **The aim** of this study was to experimentally justify the possibility of transplanting uncultured endothelial cells, isolated from cadaveric human corneas. **Materials and methods.** The first stage of the work consisted of obtaining a suspension of endothelial cells from cadaveric donor corneas and studying it; at the second stage, the transplantation effectiveness of the resulting cell suspension was assessed in an *ex vivo* experiment. **Results.** The cell phenotype after transplantation by the proposed method had high viability and preservation. **Conclusions.** The presented results suggest that phenotype and adhesion ability are preserved, and that the cell suspension has a high level of viability under adequate loss of endothelial cells during transplantation in the *ex vivo* experiment.

Keywords: cornea, endothelium, posterior epithelium, transplantation, cells.

ВВЕДЕНИЕ

Роговица представляет собой важнейшую оптическую среду глаза, поскольку на нее приходится большая часть преломляющей силы оптической системы глаза. Это обусловлено уникальным гистологическим строением данной ткани. Как известно, роговица является одной из частей фиброзной капсулы глаза и непосредственно контактирует с окружающей средой, по этой причине множество различных этиологических факторов способны приводить к повреждению роговицы.

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания роговицы являются одной из основных причин слепоты во всем мире и находятся на 4-м месте в структуре инвалидности по зрению [1, 2]. В Российской Федерации примерно 18% от общего числа больных составляют помутнения роговицы, приводящие к частичной или полной потере зрения. Одной из причин помутнения роговицы является эндотелиальная дистрофия.

Задний эпителий (эндотелий) роговицы человека представлен монослоем клеток гексагональной

формы, расположенных на внутренней поверхности роговицы. Он играет важнейшую роль в реализации гидробаланса роговицы, регулируя приток водянистой влаги к строме, обеспечивая тем самым ее прозрачность. При этом клетки заднего эпителия роговицы практически не способны к митотическому делению, и в случае гибели одной из клеток соседние клетки мигрируют в зону дефекта и/или увеличиваются в размере для закрытия дефекта монослоя. Физиологической нормой считается потеря примерно 0,6% клеток за год жизни. При падении плотности эндотелиальных клеток роговицы ниже критического порога, который составляет приблизительно 500 клеток/мм², эндотелий утрачивает способность регулировать гидратацию стромы роговицы, что приводит к помутнению роговицы, и как следствие, снижению остроты зрения [3].

Основным методом лечения эндотелиальных дистрофий является кератопластика. На сегодня произошел значительный прогресс в способах трансплантации, который выражается в переходе от сквозной кератопластики, подразумевающей замену всех слоев роговицы, но сопровождающуюся высоким риском

осложнений, к пересадке непосредственно десцеметовой мембраны с эндотелиальными клетками, позволившей значительно снизить риск осложнений [4]. Однако в связи с выраженной нехваткой донорского материала во всем мире ведутся работы, направленные на получение культуры клеток эндотелия человека для последующей трансплантации.

В 2018 г. группой японских ученых во главе с профессором S. Kinoshita впервые была проведена успешная трансплантация культивированных эндотелиальных клеток роговицы с помощью ингибитора Rho-киназы у пациентов с диагнозом «буллезная кератопатия». Обязательным условием было нахождение пациента в вынужденном положении после операции вниз головой на протяжении 3 часов. Данная методика показала высокую клиническую эффективность на протяжении многолетнего срока наблюдения за данными пациентами. Через 5 лет после операции нормальная функция эндотелия роговицы была восстановлена в 10 из 11 прооперированных глаз, плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) центральной части роговицы составила 1257 ± 467 клеток/мм², острота зрения статистически значимо увеличилась на 10 глазах [5].

В том же году группой ученых из Японии и Индии были представлены результаты трансплантации эндотелиальных клеток роговицы человека на примере трех пациентов с диагнозом «буллезная кератопатия», у которых отсутствовала положительная динамика на проводимую медикаментозную терапию. Трансплантацию культивированных эндотелиальных клеток роговицы в переднюю камеру выполняли, используя нанокомпонитный гель, с целью снижения миграции клеток в структуры передней камеры глаза. Обязательным условием было нахождение пациента вниз лицом на протяжении 24 часов. Клетки из кадаверных глаз культивировали 26 дней, затем полученную клеточную культуру переносили на гелевый носитель, срок сокультивирования с которым составлял одну неделю. Полученные гелевые носители трансплантировали 3 пациентам через канюлю 23 G. Закрытие эндотелиального дефекта у пациентов наблюдалось уже спустя 11 дней. Затем гелевый носитель удаляли из передней камеры пациентов. В двух случаях из трех удалось добиться значительного увеличения остроты зрения на сроке наблюдения до 18 месяцев.

Одним из ключевых вопросов трансплантации эндотелиальных клеток является изучение их нативного фенотипа и его сохранности в процессе выделения и культивирования. Для изучения фенотипа эндотелиальных клеток наиболее часто используют иммуноцитохимический метод окрашивания на следующие маркеры, встречающиеся почти во всех научных сообщениях: положительные Na⁺/K⁺АТФ-аза; ZO-1, Ki67 и отрицательные виментин и α-SMA.

Данную совокупность маркеров многие исследователи принимают за базовую характеристику эндотелиальных клеток роговиц человека [6].

Однако представленные методики имеют ряд ограничений для осуществления на территории Российской Федерации по причине наличия ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», препятствующего непосредственному применению культивированных клеток в клинике. Для создания оригинальной методики трансплантации эндотелиальных клеток, которая не вступала бы в противоречие с действующим Законом, нами была сформулирована цель данного исследования.

Цель: экспериментальное обоснование возможности трансплантации некультивируемых эндотелиальных клеток, выделенных из трупных человеческих роговиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1-й этап

Получение жизнеспособных и фенотипически сохранных эндотелиальных клеток из трупных человеческих роговиц

Для выполнения данного этапа работы из Глазного тканевого банка были получены 9 роговиц с жизнеспособным эндотелием, но не пригодных для трансплантации пациентам по причине наличия стромальных повреждений. Исследования с использованием биоматериала, выделенного из трупных глаз человека, проводили в соответствии с официально принятыми процедурами и специальным разрешением в рамках законодательства Российской Федерации. Средний возраст доноров составил 53 ± 4 года, соотношение мужчин/женщин составляло соответственно 5/4. Среднее время от момента смерти до ввода в эксперимент составляло 20 ± 3 часа. По классификации трансплантабельности, предложенной С.А. Борзенком, полученные роговицы соответствовали оценке 1А (нетрансплантабельные роговицы).

Выделение суспензии эндотелиальных клеток

Выделение суспензии эндотелиальных клеток из трупных донорских роговиц выполнялось по следующему протоколу. Вначале проводилось хирургическое выделение десцеметовой мембраны с эндотелиальными клетками. Затем осуществляли перенос десцеметовой мембраны и эндотелиальных клеток в пробирку для ферментативной обработки раствором химически стабильного трипсина TrypLE (Thermo Fisher Scientific, США), после чего пробирки переносили в термощейкер TS-100 (BioSan SIA, Латвия), используя следующие настройки прибора: температура постоянного нагрева 37 °C, 800 об/мин, 40 мин. По окончании данной процедуры пробирки

центрифугировали, удаляли супернатант, добавляли культуральную среду следующего состава: DMEM/F12; 5% эмбриональная телячья сыворотка; 2 ммоль L-глутамин; L-аскорбиновая кислота; эпидермальный фактор роста (EGF); инсулин; ингибитор Rho-киназы (ROCK) Y-27632; раствор антибиотиков и антимикотиков в объеме 1 мл, после чего проводили подсчет количества клеток на автоматизированном счетчике клеток Luna II (Logos, Южная Корея).

Определение жизнеспособности

Жизнеспособность полученной суспензии определяли методом флуоресцентной окраски с использованием коммерческого набора Live and Dead (Abcam plc., Великобритания). Набор представляет собой флуоресцентные красители, которые окрашивают мертвые клетки в красный цвет, живые клетки – в зеленый цвет. Для анализа из полученной суспензии отбирали аликвоты по 5 мкл и смешивали с раствором красителя 5X для последующей конфокальной микроскопии. Оценку проводили с использованием конфокального лазерного сканирующего биологического микроскопа FluoView FV10i (Olympus Corporation, Япония).

Для определения жизнеспособности и апоптоза были использованы красители 7AAD и Annexin V, для этого отбирали 50 мкл суспензии и смешивали с красителями. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX (Beckman Coulter, США).

Проточная цитофлуориметрия

Для подтверждения сохранности фенотипа суспензии эндотелиальных клеток была проведена проточная цитофлуориметрия по протоколу на CD-панели, предложенной Kinoshito. Описание протокола: было сформировано 3 пробирки по 1×10^5 клеток, в 1-ю пробирку были добавлены изотопические контроли, во 2-ю пробирку – CD166 APC 750, CD44 PC7, CD24 PE, в 3-ю – CD105 APC, CD26 PC7, CD133 FITC. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX (Beckman Coulter, США).

2-й этап

Оценка трансплантационной эффективности полученной клеточной суспензии в эксперименте *ex vivo*

Для второго этапа использованы трупные донорские роговицы с показателем трансплантативности 1A, $n = 4$. Трансплантацию клеточной суспензии на заранее подготовленные трупные донорские роговицы со стандартной зоной дефекта проводили в стерильных условиях из расчета 1 тыс. клеток/мм² с последующим культивированием в течение 1 недели в полной культуральной среде следующего состава: DMEM/F12; 5% эмбриональная телячья сыворотка; 2 ммоль L-глутамин; L-аскорбиновая кислота; эпи-

дермальный фактор роста (EGF); инсулин; ингибитор Rho-киназы (ROCK) Y-27632; раствор антибиотиков и антимикотиков. Для трансплантации использовали шприц со стеклянным наконечником объемом 0,2 мл при диаметре носика наконечника не более 2 мм, что позволяет оптимизировать проводимые микрохирургические манипуляции с клеточной суспензией.

Основные этапы трансплантации суспензии эндотелиальных клеток включали механическое удаление нативного эндотелия при помощи стерильного тупфера, определение зоны дефекта окрашиванием трипановым синим, перенос подготовленной суспензии эндотелиальных клеток при помощи стеклянного наконечника на роговицу из расчета 1 тыс. клеток/мм² на 100 мкл полной культуральной среды. Далее роговицы культивировали в 7 мл полной ростовой среды в 6-луночной планшете. Культивирование осуществляли в течение 7 дней.

Иммуногистохимическое исследование

По окончании культивирования для верификации функциональной активности трансплантированных клеток заднего эпителия роговицы было проведено иммуногистохимическое исследование на следующие маркеры: белок плотных межклеточных контактов (ZO-1), функциональные белки Na⁺/K⁺-АТ-Фаза, Люмикан, Виментин и белок пролиферативной активности Ki67. Роговицы однократно промывали стерильным раствором PBS с последующей фиксацией в 10% формалине в течение суток. Протокол ИГХ-исследования включал в себя следующие основные этапы: пермобилизация 0,1% Triton X100, блокировка неспецифического связывания раствором 0,3% Tween 20 и 1% альбумина, инкубирование с первичными и вторичными антителами, ядра контрастировали ядерным красителем Hoechst № 33258. Анализ проводили с использованием конфокального лазерного сканирующего биологического микроскопа FluoView FV10i (Olympus Corporation, Япония).

Электронно-сканирующая микроскопия

Для определения качества закрытия сформированного дефекта трансплантированными эндотелиальными клетками по окончании культивирования также была проведена электронная микроскопия роговиц. Полученные образцы однократно промывали стерильным раствором PBS с последующей фиксацией в 10% растворе формалина в течение суток. Дегидратацию образцов проводили в восходящей батарее ацетона, с последующей сушкой в критической точке, напылением золота и анализом на электронно-сканирующем микроскопе Jeol6000 plus (Jeol, Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ

1-й этап

На данном этапе была выделена суспензия эндотелиальных клеток с последующей оценкой их жизнеспособности и определением количества клеток,



Рис. 1. Суспензия эндотелиальных клеток. Световая фазово-контрастная микроскопия. $\times 100$

Fig. 1. Endothelial cell suspension. Light phase-contrast microscopy. $\times 100$

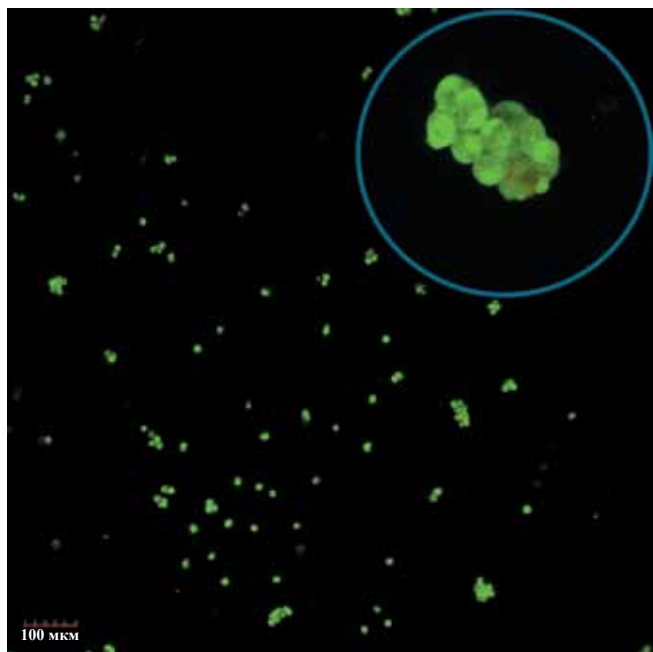


Рис. 2. Определение жизнеспособности суспензии эндотелиальных клеток: зеленым цветом окрашены живые клетки, красным – мертвые. Иммуногистохимическое окрашивание, лазерная сканирующая конфокальная микроскопия. $\times 100$

Fig. 2. Determination of endothelial cell suspension viability: live cells are stained in green, dead cells in red. Immunohistochemical staining, confocal laser scanning microscope. $\times 100$

находящихся в апоптозе. Было показано, что при ферментном способе выделения суспензия представлена одиночными клетками с единичными небольшими кластерами по 5–10 клеток (рис. 1). Количество жизнеспособных клеток в полученной суспензии составило $98,07 \pm 1,21\%$ (рис. 2). Количество клеток в состоянии апоптоза $0,1 \pm 0,012\%$, мертвых клеток $1,53 \pm 0,61\%$ (рис. 3).

При проведении проточной цитофлуориметрии была показана экспрессия более 98% CD166, небольшой уровень экспрессии CD105 и CD133 при отсутствующей экспрессии CD24, CD26 и CD44, что соответствует результатам Киношито и соавт. (рис. 4, 5).

2-й этап

Для трансплантации суспензии эндотелиальных клеток было предложено использовать стеклянный наконечник, который применяется в хирургии. К основным преимуществам этого наконечника можно отнести слабую адгезию клеток к стеклянным стенкам, внутренний объем, который позволяет суспензии клеток не контактировать с поршнем шприца, и малый диаметр носика, который позволяет оптимизировать хирургические манипуляции. Ранее нами было установлено, что потеря эндотелиальных клеток в стеклянном наконечнике составляет $10 \pm 2,5\%$, а всего при данном способе трансплантации потеря клеток составляет $40 \pm 5,5\%$.

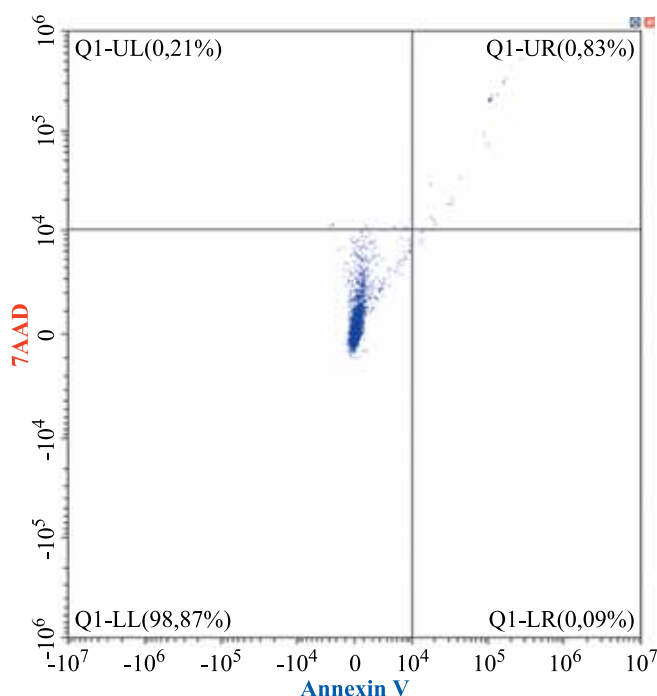


Рис. 3. Определение жизнеспособности и апоптоза суспензии эндотелиальных клеток. Проточная цитофлуориметрия

Fig. 3. Determination of viability and apoptosis of endothelial cell suspension. Flow cytometry

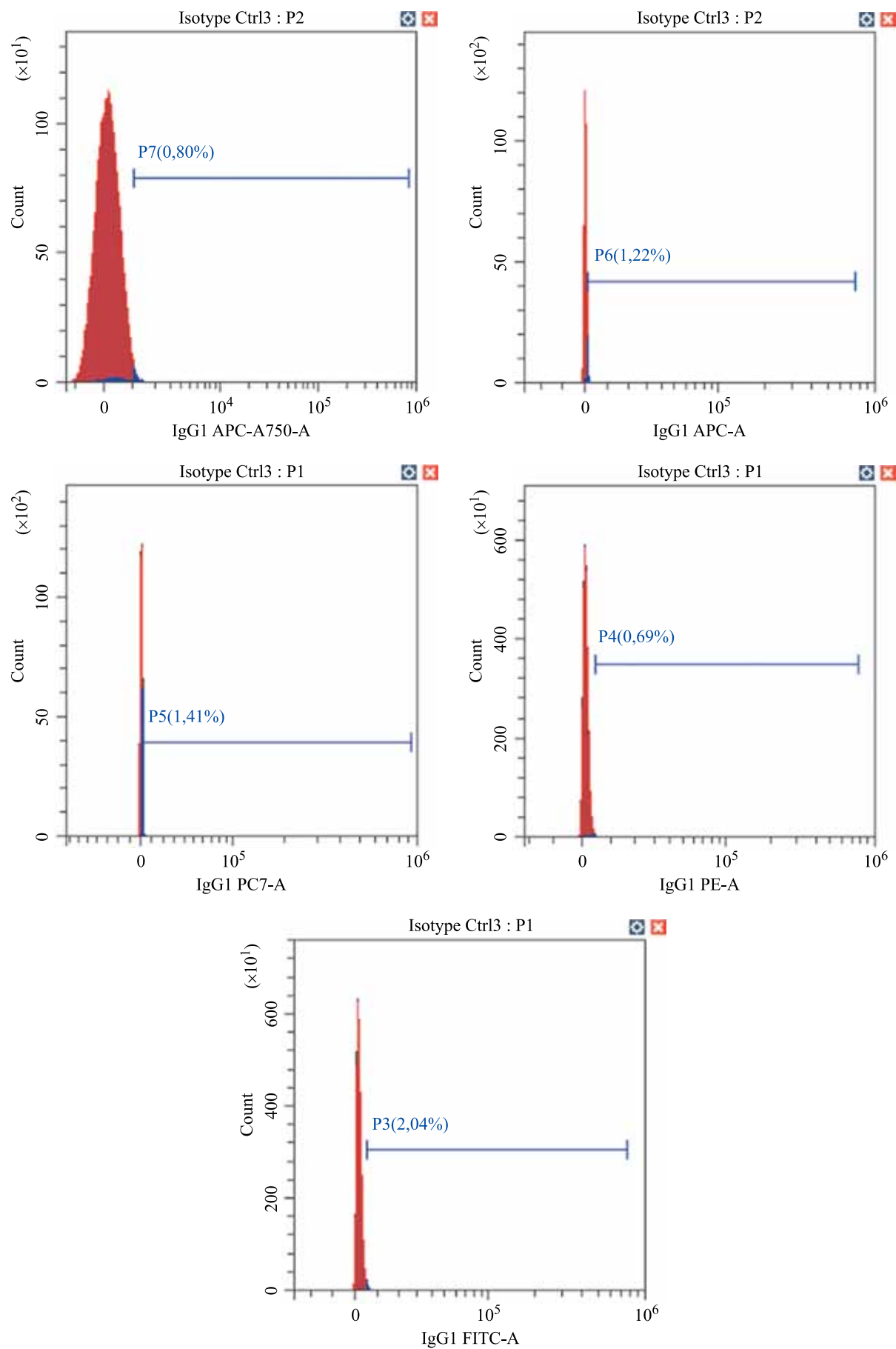


Рис. 4. Изотипический контроль. Проточная цитофлуориметрия

Fig. 4. Isotype control. Flow cytometry

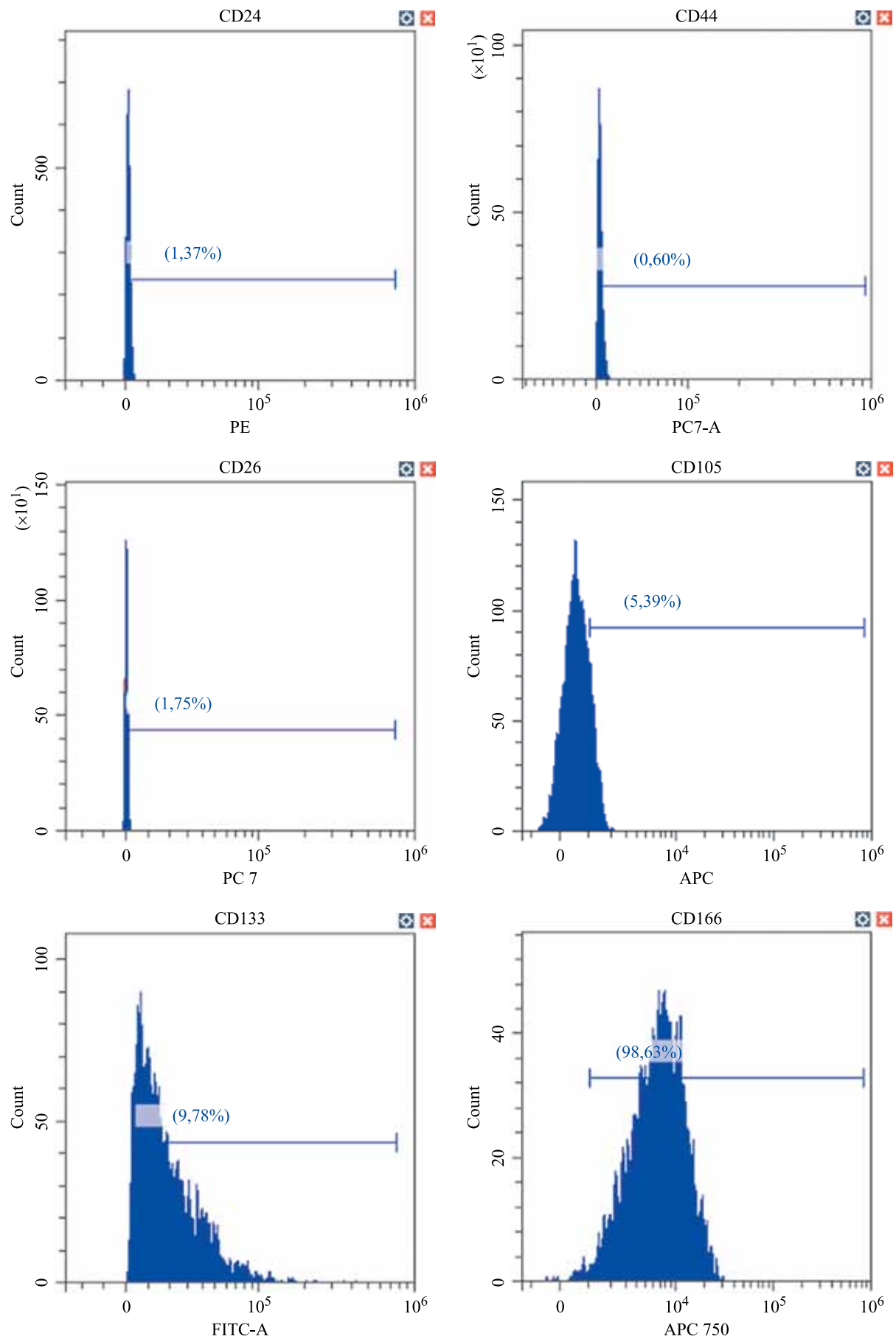


Рис. 5. Проточная цитофлуориметрия суспензии эндотелиальных клеток роговицы

Fig. 5. Flow cytometry of a corneal endothelial cell suspension

Авторский способ трансплантации заготовленной суспензии эндотелиальных клеток представлен на рис. 6.

По истечении 1 недели культивирования клеточной суспензии на роговицах было выполнено иммуногистохимическое исследование. В результате

проведенного исследования в образцах роговицы обнаружена экспрессия характерных маркеров эндотелиальных клеток: белка ZO-1 (маркер плотных межклеточных контактов), Na^+/K^+ -АТФазы (маркер сохранности насосной (помпальной) функции), белка Ki67 (маркер пролиферативной активности)

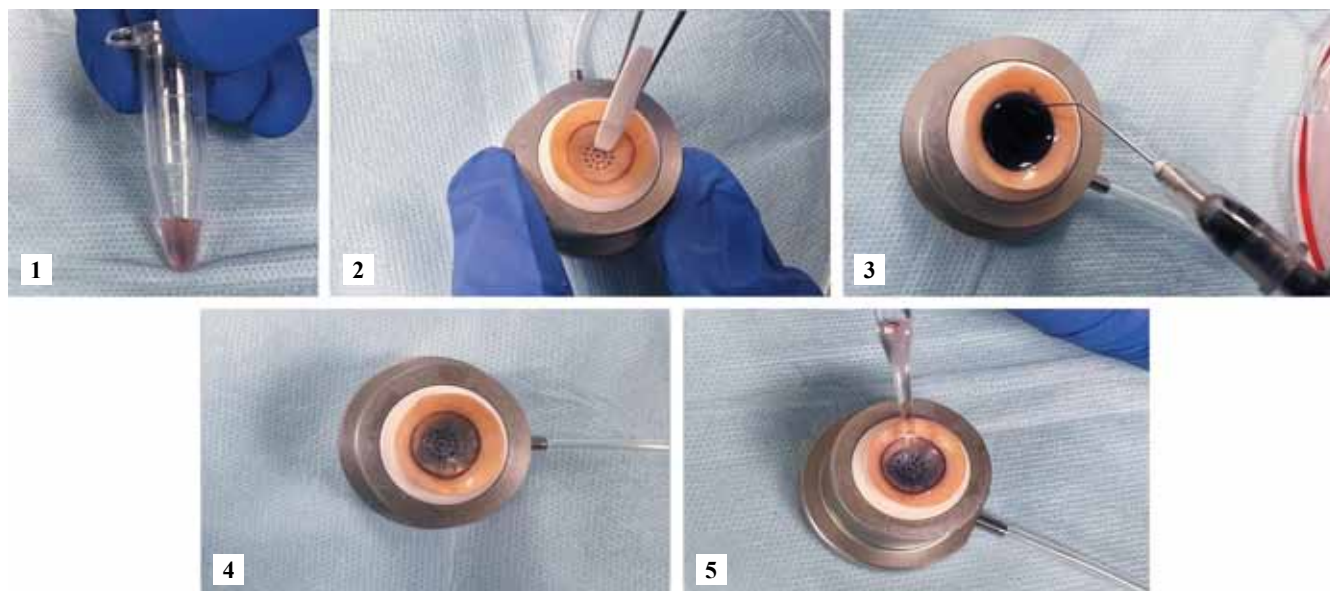


Рис. 6. Методика трансплантации суспензии эндотелиальных клеток заднего эпителия, основные этапы: 1 – подготовка суспензии клеток; 2 – удаление собственного (нативного) эндотелия; 3 – окрашивание зоны дефекта трипановым синим; 4 – определение зоны дефекта; 5 – внесение суспензии клеток эндотелия на зону дефекта

Fig. 6. Method of transplantation of a posterior epithelial endothelial cell suspension, main stages: 1 – preparation of cell suspension; 2 – removal of native endothelium; 3 – staining of defect area with trypan blue; 4 – identification of the defect area; 5 – application of the endothelial cell suspension into the defect area

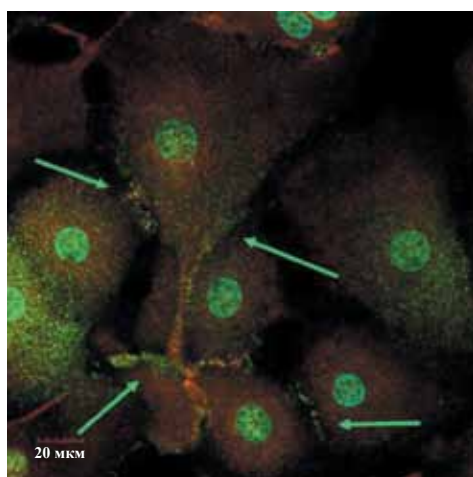


Рис. 7. Иммуногистохимический анализ клеток эндотелия роговицы. Стрелками показана экспрессия белков ZO-1 (зеленые стрелки) и Na^+/K^+ -АТФазы (красное окрашивание). Иммуногистохимическое окрашивание, лазерная сканирующая конфокальная микроскопия. $\times 600$

Fig. 7. Immunohistochemical analysis of corneal endothelial cells. Arrows indicate the expression of ZO-1 (green arrows) and Na^+/K^+ -ATPase proteins (red stain). Immunohistochemical staining, confocal laser scanning microscope. $\times 600$

при наличии единичных клеток, экспрессирующих виментин (белок цитоскелета клеток соединительной ткани) и люмикан (белок, играющий важную роль в миграции и пролиферации клеток во время восстановления тканей, а также отвечающий за регуляцию сборки коллагенового матрикса в роговице). Полученные в ходе иммуногистохимического исследования изображения эндотелиальных клеток представлены на рис. 7–9.

С целью оценки способности полученной суспензии клеток к адгезии к десцеметовой мембране и последующего создания монослоя была выполнена сканирующая электронная микроскопия. По результатам проведенного исследования было показано, что клеточная суспензия эндотелиальных клеток сформировала монослой и закрыла зону дефекта. Полученные в ходе сканирующей электронной микроскопии изображения представлены на рис. 10, красными пунктирными линиями отмечены границы клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Действующий Федеральный закон Российской Федерации «О биомедицинских клеточных продук-

тах» регулирует нормы использования клеточных продуктов на территории России. Согласно принятым положениям, на сегодня трансплантация культивированных *in vitro* клеток эндотелия роговицы практически неосуществима. По этой причине сегод-

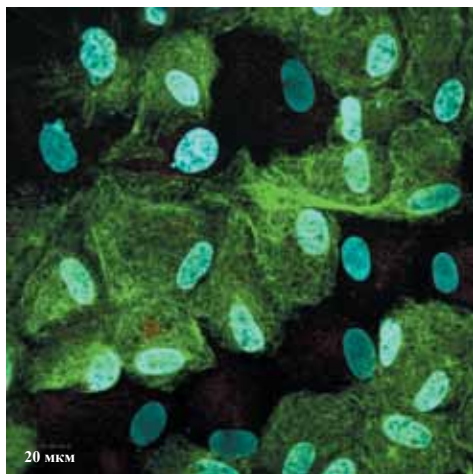


Рис. 8. Иммуногистохимический анализ клеток эндотелия роговицы. Экспрессия белков люмикана (зеленое окрашивание) и Na^+/K^+ -АТФазы (красное окрашивание). Иммуногистохимическое окрашивание, лазерная сканирующая конфокальная микроскопия. $\times 600$

Fig. 8. Immunohistochemical analysis of corneal endothelial cells. Expression of lumican proteins (green stain) and Na^+/K^+ -ATPase (red stain). Immunohistochemical staining, confocal laser scanning microscope. $\times 600$

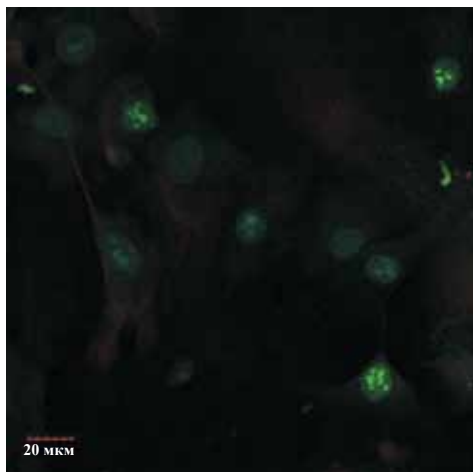


Рис. 9. Иммуногистохимический анализ клеток эндотелия роговицы. Экспрессия белка-маркера пролиферации Ki67 (зеленое окрашивание) и слабая экспрессия виментина (красное окрашивание). Иммуногистохимическое окрашивание, лазерная сканирующая конфокальная микроскопия. $\times 600$

Fig. 9. Immunohistochemical analysis of corneal endothelial cells. Expression of the proliferation marker protein Ki67 (green stain) and weak expression of vimentin (red stain). Immunohistochemical staining, confocal laser scanning microscope. $\times 600$

ня нет возможности использовать опубликованные и успешно зарекомендовавшие себя алгоритмы трансплантации клеток заднего эпителия человеческой роговицы [5, 6]. В связи с этим в настоящем исследовании был использован собственный авторский способ трансплантации эндотелиальных клеток, который не вступает в противоречие с действующим законом, поскольку для трансплантации используются некультивируемые клетки заднего эпителия трупных донорских роговиц.

В результате проведенной трансплантации суспензии эндотелиальных клеток трупных донорских роговиц была обнаружена возможность их успешной адгезии на роговицу. Успешность трансплантации эндотелиальных клеток оценивали в ходе иммуногистохимического исследования и сканирующей электронной микроскопии. Фенотип полученных клеточных культур изучали по ряду маркеров, таких как Na^+/K^+ -АТФаза и ZO-1. Маркер ZO-1 является характерным белком плотных межклеточных контактов для клеток эпителиальной природы. Экспрессия данного маркера плотных межклеточных контактов ZO-1 показала сохранность эпителиального фенотипа исследуемых клеток после трансплантации представленным в данной работе способом. Оценка насосной (помпальной) функции трансплантированного заднего эпителия проводилась по оценке уровней экспрессии Na^+/K^+ -АТФазы. В результате проведенного иммуногистохимического исследования были обнаружены высокие уровни экспрессии фермента Na^+/K^+ -АТФазы, на основании чего был сделан вывод о сохранности насосной функции клеток эндотелия, являющейся ключевой в поддержании гомеостаза роговицы, после трансплантации по указанной мето-

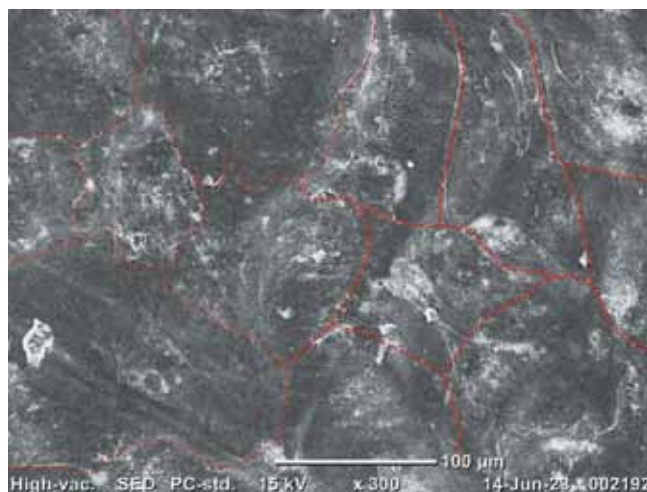


Рис. 10. Слой эндотелиальных клеток после культивирования на трупной донорской роговице. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 300$

Fig. 10. Endothelial cell layer after culturing on a cadaveric donor cornea. Scanning electron microscopy. $\times 300$

дике. Также по незначительным уровням экспрессии белка виментина показано отсутствие эпителиально-мезенхимальной пластичности клеток. Выбор виментина обоснован известной ролью данного белка как маркера мезенхимальной трансформации клеток. Все использованные в данном исследовании белковые маркеры широко применяются при изучении эндотелия роговицы различными группами ученых [7, 8].

Была отмечена пылевидная экспрессия маркера ZO-1, в норме имеющая сотовидный характер, по-видимому, данный факт обусловлен разобщением монослоя эндотелиальных клеток при получении суспензии, в дальнейшем по мере восстановления монослоя и межклеточных контактов мы предполагаем полное восстановление данного маркера.

Предложенный способ трансплантации некультивированных клеток заднего эпителия при помощи стеклянного наконечника показал высокую эффективность и безопасность для клеток. Использование стеклянного наконечника обеспечило слабую адгезию клеток к стеклянным стенкам наконечника и тем самым низкую потерю эндотелиальных клеток на этапе непосредственного введения. Также достаточный внутренний объем наконечника позволяет суспензии клеток не контактировать с поршнем шприца, в то время как малый диаметр носика дает возможность оптимизировать хирургические манипуляции. По полученным данным, за счет названных особенностей стеклянного наконечника удалось достичь уровня потери клеток во время трансплантации не более 10%. В известных публикациях авторами также подчеркивается необходимость контроля за скоростью трансплантации для минимизации травматизма и наиболее деликатной хирургии [9]. Подобный контроль возможен при использовании стеклянного наконечника и проведении трансплантации по описанной методике.

ВЫВОДЫ

1. Предложенный ферментный способ получения суспензии эндотелиальных клеток роговицы с использованием химически стабильного трипсина позволяет получить 98% жизнеспособных клеток.
2. Полученная клеточная суспензия эндотелиальных клеток экспрессирует 96% CD133, имеет слабую экспрессию CD105 и не экспрессирует CD24, 26, 44, что подтверждает сохранность фенотипа после ферментативного способа получения.
3. Предложенный способ трансплантации позволяет минимизировать внешнее воздействие на суспензию эндотелиальных клеток и уменьшить потерю клеток при хирургических манипуляциях до 10%.
4. Трансплантированная клеточная суспензия эндотелиальных клеток роговицы в эксперименте показала возможность адгезии данных клеток к десцеметовой мембране с формированием моно-

слоя и экспрессии характерных клеточных белков ZO-1, Na^+/K^+ -АТФазы и Люмикана.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00356.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Avadhanam VS, Smith HE, Liu C. Keratoprostheses for corneal blindness: a review of contemporary devices. *Clin Ophthalmol*. 2015 Apr 16; 9: 697–720. doi: 10.2147/OPTH.S27083. PMID: 25945031; PMCID: PMC4406263.
2. Wang EY, Kong X, Wolle M, Gasquet N, Ssekasanvu J, Mariotti SP et al. Global Trends in Blindness and Vision Impairment Resulting from Corneal Opacity 1984–2020: A Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2023 Aug; 130 (8): 863–871. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.03.012. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36963570; PMCID: PMC10355344.
3. Navaratnam J, Utheim TP, Rajasekhar VK, Shahdadar A. Substrates for Expansion of Corneal Endothelial Cells towards Bioengineering of Human Corneal Endothelium. *J Funct Biomater*. 2015 Sep 11; 6 (3): 917–145.
4. Малугин БЭ, Шилова НФ, Анисимова НС, Антонова ОП. Трансплантация эндотелия и десцеметовой мембраны. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (1): 98–103. Malugin BE, Shilova NF, Anisimova NS, Antonova OP. Transplantation of endothelium and Descemet's membrane. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (1): 98–103.
5. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, Okumura N, Imai K, Tanaka H et al. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15; 378 (11): 995–1003. doi: 10.1056/NEJMoa1712770. PMID: 29539291.
6. Numa K, Imai K, Ueno M, Kitazawa K, Tanaka H, Bush JD et al. Five-Year Follow-up of First 11 Patients Undergoing Injection of Cultured Corneal Endothelial Cells for Corneal Endothelial Failure. *Ophthalmology*. 2021 Apr; 128 (4): 504–514. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.09.002. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898516.
7. Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Yamamoto K, Adachi E, Nagai S et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med*. 2004; 351 (12): 1187–1196.
8. Madden PW, Lai JN, George KA, Giovenco T, Harkin DG, Chirila TV. Human corneal endothelial cell growth on a silk fibroin membrane. *Biomaterials*. 2011; 32: 4076–4084.
9. Li KV, Flores-Bellver M, Aparicio-Domingo S, Pet-rash C, Cobb H, Chen C et al. A Surgical Kit for Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Transplants: Collection, Transportation, and Subretinal Delivery. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Feb 18; 10: 813538. doi: 10.3389/fcell.2022.813538. PMID: 35252183; PMCID: PMC8895272.

*Статья поступила в редакцию 24.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 24.11.2023*

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-113-124

НАНОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦЕРИЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ РАН: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.В. Силина¹, Н.Е. Мантурова², А.Г. Ерохина¹, Е.А. Шатохина¹, В.А. Ступин²

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

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

Цель: провести анализ данных по синтезу и свойствам наночастиц оксида церия, а также перспективам его применения в регенеративной медицине для заживления ран. **Методология.** Проведен обзор мировой литературы по базам данных PubMed, SCOPUS, ResearchGate, КиберЛенинка, Elibrary, а также с помощью ручного поиска по авторам и спискам литературы. Ключевые поисковые термины: «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound». Сроки – с даты публикации по август 2023 г. **Результаты.** В итоговый анализ были включены 59 источников, содержащих информацию о синтезе и размере наночастиц (и/или других физико-химических характеристиках), методологии и результатах исследований *in vivo* и *in vitro*, посвященных эффективности и/или безопасности применения наноцерия для регенерации ран. Показано, что несмотря на прогрессирующий в течение последних 15 лет рост исследовательского интереса, до сих пор реальное применение наноцерия в практической медицине не распространено, это связано с большим разнообразием нестандартизированных методов и условий синтеза, что в итоге обуславливает вариабельность физико-химических параметров наночастиц (размер, форма), влияя на безопасность и медико-биологическую эффективность наноцерия. Обсуждаются механизмы регенерации, включая антиоксидантно-прооксидантный, противовоспалительный и антимикробный эффекты наноцерия, способствующие ускорению заживления ран. Выраженность регенеративных эффектов зависит от способа и условий синтеза, следовательно, от результирующих физико-химических характеристик наночастиц. Поэтому после каждой партии вновь синтезированный наноцерий нуждается в физико-химических и биолого-медицинских экспериментальных проверках. **Заключение.** Наноцерий обладает большим потенциалом применения в тканевой инженерии для регенеративной медицины, в частности, для заживления ран различного генеза. Разработка технологии стандартизированного синтеза в производственных масштабах эффективного и безопасного наноцерия (нужной формы, размера) даст возможность внедрить его применение в медицину, улучшив результаты лечения многих заболеваний и патологий. В заключении авторы приводят выводы о результатах исследования наноцерия для ускорения качественной регенерации и требованиях к получаемым в процессе синтеза наночастицам.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, оксид церия, регенерация, механизмы регенерации, наноцерий, синтез наноцерия, размер и форма, покрытие, антиоксидантное действие, антибактериальная активность, безопасность, заживление кожных ран.

NANOMATERIALS BASED ON CERIUM OXIDE NANOPARTICLES FOR WOUND REGENERATION: A LITERATURE REVIEW

E.V. Silina¹, N.E. Manturova², A.G. Erokhina¹, E.A. Shatokhina¹, V.A. Stupin²

¹ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

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

Objective: to analyze data on the synthesis and properties of cerium oxide nanoparticles, as well as the prospects of its application in regenerative medicine for wound healing. **Methodology.** World literature was reviewed using PubMed, SCOPUS, ResearchGate, CyberLeninck, and Elibrary databases, as well as manual searches for

Для корреспонденции: Силина Екатерина Владимировна. Адрес: 119311, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел. (968) 955-97-84. E-mail: silinaekaterina@mail.ru

Corresponding author: Ekaterina Silina. Address: 2, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119311, Russian Federation. Phone: (968) 955-97-84. E-mail: silinaekaterina@mail.ru

authors and reference lists. Key search terms were «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound». The timeline was from the date of publication through August 2023. **Results.** The final analysis included 59 sources containing information on the synthesis and size of nanoparticles (and/or other physicochemical characteristics), methodology and results of in vivo and in vitro studies on the efficacy and/or safety of nanocerium for wound regeneration. It is shown that despite the progressive growth of research interest over the last 15 years, the actual use of nanocerium in practical medicine is still not widespread. This is due to a wide variety of non-standardized synthesis methods and conditions, resulting in the variability of physicochemical parameters of nanoparticles (size, form), thereby affecting the safety and biomedical efficacy of nanocerium. Regeneration mechanisms, including the antioxidant-prooxidant, anti-inflammatory and antimicrobial effects of nanocerium, which contribute to accelerated wound healing, are discussed. The severity of the regenerative effects depends on the method and conditions of synthesis, hence the resulting physicochemical characteristics of the nanoparticles. Therefore, after each batch, newly synthesized nanocerium needs physicochemical and biomedical experimental tests. **Conclusion.** Nanocerium has great potential in tissue engineering for regenerative medicine, particularly for healing of various kinds of wounds. Having developed a technology for standardized synthesis for effective and safe nanocerium (of the right form and size) on a production scale, it can be introduced in medicine, possibly improving the outcomes of treatment of many diseases and pathologies. The authors present conclusions on the results of the study of nanocerium for accelerating qualitative regeneration and the requirements for nanoparticles obtained during synthesis.

Keywords: nanomaterials, nanoparticles, cerium oxide, regeneration, regeneration mechanisms, nanocerium, nanocerium synthesis, size and form, coating, antioxidant effect, antibacterial activity, safety, skin wound healing.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всей истории медицины вопросы заживления ран обсуждались с непрекращающимся интересом. И это неудивительно, ведь раны кожи по-прежнему занимают лидирующее место среди всей патологии, требующей внимания врача. За столь длительный срок было предложено много методов ускорения регенерации поврежденной кожи. Использовались природные вещества растительного и животного происхождения, синтетические вещества, обладающие антимикробными и регенеративными свойствами, применялись ауто- и аллогенные прогениторные клетки. В последнее десятилетие в связи с появлением технологий получения наноразмерных частиц солей металлов и некоторыми биостимулирующими присущими наночастицам эффектами интерес исследователей переключался в эту зону. Одним из соединений, демонстрирующих стимуляцию регенеративных механизмов тканей, антиоксидантную и бактериостатическую активность, является диоксид церия.

Наночастицы оксида церия (НчОЦ, наноцерий) уже давно изучаются в биомедицинских работах. По данным международной базы PubMed, работы, посвященные наноцерии, публикуются в течение последних 27 лет (число таких работ – 2281), причем в период до 2005 года количество таких работ исчислялось единицами, в период 2005–2009 гг. – десятками, а с 2010 г. – сотнями, и в 2022 году в базе PubMed зарегистрировано 407 публикаций о наноцерии. Привлекательность применения наноцерия для регенеративной медицины объясняется его биологической безопасностью, а также антимикробным,

ангиогенным, пролиферативным в отношении всех участвующих в регенерации кожи клеточных линий, и антиоксидантными свойствами [1–7].

Одна из важнейших характеристик наноцерия – его редокс-активность за счет способности проявлять трех- или четырехвалентность в зависимости от pH окружающей среды, что делает его уникальным и чрезвычайно реакционноспособным. Многими исследователями отмечена эта исключительная способность наноцерия «переключаться» между сосуществующими на поверхности наночастиц церия обеими степенями окисления оксидов (+3 и +4) в зависимости от свойств и состояния окружающей среды, что и обуславливает его редокс-активные про- и антиоксидантные свойства [5, 8–12].

Важной особенностью является способность церия возвращать исходное значение валентности путем добавления или удаления атомов кислорода с минимальными структурными реорганизациями, что позволяет использовать наночастицу многократно в окислительно-восстановительных реакциях [13].

Однако несмотря на прогрессирующий рост исследовательского интереса, до сих пор реальное применение наноцерия в практической медицине не распространено. Тому есть несколько причин. Во-первых, на данный момент существует большое количество методик синтеза, при этом условия получения напрямую влияют на конечные физико-химические параметры наночастиц, а значит, и на (био)медицинский результат [4]. Во-вторых, продолжаются научные споры относительно активных свойств наноцерия. Регенеративный, антибактериальный, антиоксидантный потенциалы – каждая из этих характеристик имеет работы, подтверждающие или опровергающие

эти факты. Наконец, в-третьих, есть разные противоречивые данные по токсичности этого соединения, в одних работах нет гибели нормальных клеток вплоть до высоких концентраций вещества, в других даже на минимальных дозах обнаруживаются признаки апоптоза и геномных нарушений. Вероятно, что вторая и третья проблемы связаны с первой, так как неоднозначные (а иногда и противоположные) выводы разных авторов сопряжены с исходно разными физико-химическими свойствами синтезированного наноцерия. А это означает, что только если удастся определить закономерности влияния физико-химических характеристик наноцерия на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, и наконец, организменном уровне, то, разработав технологию стандартизированного синтеза наиболее эффективного и безопасного наноцерия, с высокой долей вероятности мы сможем внедрить его применение и в биологию, и в медицину, возможно, улучшив результаты лечения многих заболеваний и патологий.

Цель данной работы – систематизировать доступную литературу и провести анализ данных по синтезу и свойствам наночастиц оксида церия, а также перспективам его применения в регенеративной медицине.

МЕТОДОЛОГИЯ

Мы провели обзор мировой литературы по базам данных PubMed, SCOPUS, ResearchGate, КиберЛенинка, Elibrary, а также с помощью ручного поиска

по авторам и спискам литературы. В качестве поискового запроса использовался «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound». Ограничений по срокам публикаций не было (с момента первой публикации до 08.2023). Критериями включения были: материал исследования наночастицы оксида церия; модель раны кожи или другие компоненты регенерации (пролиферация, миграция клеток, скрэтч-тест). Виды работ: оригинальное исследование, обзор, метаанализ, библиографический анализ, систематический обзор. Критерии исключения: исследование микро- или макроцерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После анализа найденных списков, удаления повторов было отобрано для дальнейшего анализа 59 публикаций, 140 источников не подходили по теме биология/медицина, либо не содержали информации о синтезе и/или размере наночастиц, либо не было полнотекстовых статей (в т. ч. по запросу авторы не отправили). Методология подбора литературы представлена на рис. 1.

Из почти 200 работ лишь четвертая часть содержала информацию о физико-химических (хотя бы 1) свойствах, методе синтеза (хотя бы вкратце), методологии исследования и о результатах *in vitro* или *in vivo*. Однако из-за ряда ограничений, которые представлены в данной публикации, клинического применения наноцерия пока нет.



Рис. 1. Сводная информация о количестве статей, найденных поисковиками в различных базах данных с использованием поисковых запросов «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound» с даты первой публикации до августа 2023 г.

Fig. 1. Summary on the number of articles found by search engines in various databases using the search query «cerium oxide» AND nano* AND (healing OR regeneration OR repair) AND wound» from the date of first publication through August 2023

Выбор методики синтеза

Для начала стоит разделить способы синтеза наночастиц диоксида церия на следующие основные (по природе процесса синтеза): физический, химический и полученный зеленым синтезом. Стоит понимать, что данные процессы абсолютно различны, следовательно, и результаты при использовании различных методик будут разные. В последние годы выделяют также гибридные (например, механохимические) методы синтеза, сочетающие первые два варианта, что еще больше сопряжено с проблемой разных результатов.

Физический метод синтеза наночерия, в основе которого лежат физические процессы, такие как механическое измельчение, распыление расплава, физическое осаждение из парового состояния, характеризуется широким диапазоном диаметра наночастиц. И хотя есть работы, где сообщается об успешном синтезе частиц маленького размера в небольшом диапазоне (3–5 нм) и возможном контроле процесса получения наночерия [14], однако не во всех работах удается получить такие результаты по калиброванному размеру частиц [15].

В основе химических методов синтеза наночерия лежат химические реакции. К ним относятся такие виды синтеза нанопорошков, как химическое осаждение из паровой фазы, осаждение из растворов, высокоэнергетический синтез, восстановительные процессы и др. Химический синтез наночерия отличается большим разнообразием техник, но среди них преобладают так называемые промышленные методики, малозатратные по компонентам и количеству реакций [16, 17].

Метод зеленого синтеза, при котором наночастицы металлов получают сразу с органическим покрытием с использованием природных биологических субстратов (растения, бактерии, грибы, дрожжи), позволяет получить дополнительные свойства итоговой наночастицы. Например, был описан способ синтеза с использованием экстракта *Curvularia lunata*, который добавлял антибактериальную активность наночастице, прежде такой активности не проявлявшей; такие свойства появились с использованием пектина в качестве стабилизирующего и восстанавливающего агента [18, 19]. Также образованная частица получала бактериостатическую активность (при концентрации 2 мМ выживаемость *E. coli* 5%, *B. subtilis* 3%). Синтез на основе дубильной кислоты увеличил количество кислородных вакансий [20]. В другой работе использовали в составе композита с наночерием куркумин, дополнительно обладающий противовоспалительным действием, биологическая эффективность при синтезе в комбинации с куркумином была выше, чем непосредственно с одним черием [13]. Кроме того, куркумин является неин-

вазивным индикатором pH среды, что теоретически может контролировать процесс заживления ран [21].

Помимо разнообразия химических и физических методов синтеза наночерия существуют и другие классификации способов получения наноматериалов: по агрегатному состоянию исходных материалов (газофазное, твердофазное – из твердых материалов, жидкофазное – из растворов); по типу формирования наночастиц и методике сборки (конденсация из атомов или молекул) или диспергации (деформации) и другое. Все переменные, включая градус температуры и продолжительность температурного воздействия в процессе синтеза, могут влиять на конечный результат.

При выборе синтеза стоит иметь в виду, что есть данные о том, что обработка наночастиц CeO_2 при высоких температурах ведет не только к потере антиоксидантной активности, но и к приобретению прооксидантных свойств [5, 9, 22, 23].

Также различаются свойства полученных наночастиц одинаковой формы и размера в зависимости от прекурсоров. Например, осаждение из растворов Ce(IV) приводит к образованию более стехиометричных наночастиц по сравнению с образцами, синтезированными из солей Ce(III) [24].

Форма и размер наночастиц

От размера и формы частиц зависит редокс-активность наночерия и проявляемая биологическая активность [22, 23], поэтому эти характеристики наночерия являются принципиальными.

В настоящее время выделяют следующие основные синтезированные формы наночерия: сферическую, кубическую, стержневидную, октаэдрическую, ромбоэдрическую и шиповатую. Последняя, по мнению авторов, эффективнее образовывала наномостики, способствующие скорейшему заживлению раны, по сравнению с контролем [15]. Скорее всего, именно это при шиповатой форме способствовало регенерации, так как остальные эффекты (антиоксидантный, антимикробный) не были значимыми. Наибольшее влияние имеет соотношение площади поверхности частицы к ее размеру. Так, например, более мелкие сферические и октаэдрические, приближенные к сферическим, частицы демонстрируют лучшую проницаемость через клеточную мембрану по сравнению с более крупными частицами из-за проникновения в клетки по энергонезависимому пути поглощения клетками [25]. Наночастицы в форме стержней обеспечивают лучшее зависящее от ориентации взаимодействие с клеточными поверхностями, стержни содержали повышенное количество черия в III валентности. Но при этом именно кубическая форма обладала наибольшим антиоксидантным эффектом, что авторы исследования связывают с открытой гранью формы и соотношением $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$. Более того,

они высказывают предположение, что Ce^{3+} -стержни образуют устойчивое соединение CePO_4 и кристаллические комплексы $\text{CePO}_4/\text{CeO}_2$, понижающие антиоксидантные способности с возможностью развития токсических эффектов [25].

Размер наночастиц как нигде имеет значение в нанохимии. Наиболее высоким процентом потенциально активной поверхности обладают частицы меньшего размера, поэтому агломерация (слипание наночастиц) нежелательна. Более того, по мнению исследователей, при размере частиц менее 10 нм их токсичность резко уменьшается, что связано с резким увеличением кислородной нестехиометрии частиц и их восстановительной активностью [24].

Покрывание наночастицы

Наряду с уникальными подходящими для применения в регенеративной медицине свойствами наноцерий имеет и ряд недостатков, ограничивающих его применение. Прежде всего это агрегация (агломерация), приводящая к потере активности, а значит, и полезных биологических свойств, на фоне повышения токсичности. Более высокие показатели реакционной способности $\text{Ce}^{3+/4+}$ связаны с более высокой токсичностью. Кроме того, высокая реакционная природа наноцерия сопряжена с неспецифичностью взаимодействия, а также с потерей стабильности нанокомпозитов. Образование так называемой белковой короны (адсорбция белков на поверхности наноцерия) может негативно влиять на взаимодействие с клетками и на процессы выведения наноцерия [11, 26].

Для преодоления этих ограничений, улучшения стабильности наноцерия предпринимаются различные методы покрытия поверхности наночастиц. Помимо этого, покрытие наночастицы позволяет достичь ряда преимуществ: стабилизировать форму и размер, улучшить растворимость, увеличить длительность полувыведения, улучшить проницаемость и дальнейшие этапы фармакодинамики и фармакокинетики [27]. Иногда это позволяет повысить биосовместимость и приобрести дополнительные полезные качества.

В качестве оболочек для покрытия поверхности наночастиц церия могут использоваться различные виды лигандов: разные типы полимеров (полисахариды, в частности декстран, полиэтиленгликоль, полиакриловая кислота), карбоновые кислоты (цитрат), полиоксометаллаты, силаны, пептиды и многое другое.

Выбор оболочки зависит от исходных данных частиц (стабильности частиц, их растворимости) и требуемых в итоге эффектов (потенцирование антиоксидантных эффектов, противовоспалительные или антибактериальные дополнительные свойства).

Так, в работе L.C. Dewberry et al. предлагают помещать вокруг наночастиц оксида церия микроРНК-146а. МикроРНК действует на противовоспалительный путь NFkB, таким образом, захватывается три основных механизма ранозаживления (противовоспалительный, проангиогенный, антиоксидантный), что позволяет качественно и эффективно ускорять регенерацию. Однако авторы отмечают, что эти наночастицы могут переходить в агломераты, понижающие их биологическую эффективность [28, 29].

Наночастицы оксида церия, содержащие полиэтиленмин и глутаральдегид, взаимодействуют с супероксиддисмутазой и каталазой, повышают их антиоксидантный потенциал и защищают ДНК и белки от окислительного стресса [18].

Лекарственная форма

Форма доставки наночастиц играет большую роль в эффективности ранозаживления. Во-первых, от формы зависит проникновение наночастиц в зону действия. Во-вторых, зависит скорость и длительность высвобождения, а значит, эффективность и даже токсичность вещества. В таблице рассмотрены основные формы, описанные в работах на данный момент, их преимущества и недостатки. Как видим, идеальной формы, которая удовлетворяла бы все потребности, пока не предложено.

Большинство исследователей предпочитает форму геля, что связано с удобством применения, большими возможностями выбора гелевой основы (альгинат, коллаген, желатин, поливиниловый спирт и др.) и сравнительно несложной технологией синтеза и объединения с наночастицами диоксида церия. Другие формы используются реже, так как это связано с рядом сложностей: техника введения действующего вещества в носитель, синтез самой матрицы с равномерным высвобождением наночастиц, удобство применения для пациента и многое другое.

Подчеркнем, что потенциалом для применения в регенеративной медицине обладают все формы как лекарственных препаратов, так и изделий медицинского назначения, включая имплантаты, скаффолды, а также изделия для биосенсорики.

Технологии производства скаффолдов с применением наноматериалов с целью ускорения регенерации ран пока еще недостаточно разработаны. При этом в настоящее время лечение обширных ран с большими дефектами мягких тканей на фоне грубых косметических повреждений представляет собой актуальную проблему [6, 42, 43].

Влияние pH на валентное состояние церия

На представленном рис. 2 видна взаимосвязь состояния среды на валентное состояние церия, и

следовательно, проявляемые им способности. Учитывая изменение pH раны при ее регенерации или прогрессирующем микробном обсеменении, были высказаны предположения, что наночерий может потенцировать регенеративный эффект других лекарственных средств на фоне бактериостатических эффектов. Такое действие наночерия дало основание ввести в медицинскую литературу термин «умное лекарство» [44].

В исследованиях иногда используют метод наблюдения за изменением цвета и однородности раствора для определения готовности соединения при синтезе [34, 46]. В другой работе было предложено по pH оценивать прогресс заживления раны, а в качестве неинвазивного индикатора – куркумин, добавленный в лекарственную форму [21].

Механизм регенерации наночастиц оксида церия

Большинство исследователей связывают механизм регенерации именно с антиоксидантным эффектом за счет снижения АФК, которые образуются при разрушении фагоцитов с образованием «кислородного (син.: респираторного) взрыва» [30, 39, 47, 48]. Для восстановления АФК используются запасы антиоксидантов, развивается воспалительная реакция, происходит хронизация раны [49]. При низком контролируемом уровне АФК происходит эффективное заживление раны.

Также есть данные, что в среде с НчОЦ ускорена миграция и пролиферация клеток, но эти эффекты достигаются в нейтральной или щелочной средах за счет антиоксидантных свойств черия [15, 39].

Таблица

Основные формы наноматериалов, синтезированных для ускорения регенерации (заживления) ран

Main forms of nanomaterials synthesized to accelerate wound regeneration (healing)

Форма	Преимущества	Недостатки / сложности	Источник
Гель	- Удобно для самостоятельного применения - Может механически защищать поверхность раны - Не требует особых навыков и частой смены - При грамотном выборе материалов обеспечивает газообмен - Может играть роль матрицы для пролиферации и миграции клеток, участвующих в регенерации кожи и/или прогениторных мезенхимальных клеток	- Необходимо, чтобы материал обладал хорошей биосовместимостью и обеспечивал газообмен (напр., ограничение для применения желатина) - Равномерное высвобождение наночастиц оксида черия - Консистенция мед. изделия не должна давать ощущения дискомфорта, стянутости, липкости	Статьи [13, 30–35] Патенты [36, 37]
Золи/раствор	Сравнительно простая лекарственная форма в изготовлении	- НчОЦ малорастворимые и образуют конгломераты, необходимо стабилизировать их и повышать проницаемость с помощью оболочки - Жидкая, необходимо часто наносить на рану - Нет дополнительной механической защиты	[38, 39]
Кожные пленки; Пластырь/повязки	- Удобная форма - Механическая защита - Не требует частой смены, значит, не травмирует повторно участок регенерации	- Безболезненное очищение раны от пластыря - Постепенное высвобождение действующего вещества - Газообмен - Медленная деградация материала, его совместимость	[19, 25, 26]
Инъекция	Сразу введена (под кожу)	Необходимость дополнительного оборудования, навыков. При необходимости многократного повторения инъекций риск занесения инфекции или повреждение затянувшейся ткани	[40]
Лиофилизированный спонж/губка	Впитывает экссудат	Механизм закрепления на раневой поверхности	[41]

Кроме того, описан другой механизм регенерации и стимулирования миграции клеток – модуляция экспрессии редокс-чувствительных генов [50]. В среде с НчОЦ был повышен TGF- β , который способствует миграции кератиноцитов [51]. Также низкие уровни АФК стимулируют ангиогенез и повторную эпителизацию через рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и эпидермальный ростовой фактор (EGF) [30]. Повышенный уровень VEGFR2 свидетельствует о стимулировании ангиогенеза – одного из важных элементов регенерации [51].

Регенеративное действие наноцерия связывают также с его антимикробной активностью. Часть работ посвящены антибактериальному эффекту НчОЦ в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [2, 52]. Эту возможность объясняют следующими механизмами. Первый заключается в повреждении липидного бислоя клетки при прямом контакте наночастицы и мембраны. В результате этого происходит нарушение целостности бактериальной клетки, лизис ее содержимого и гибель микроорганизма. По другому механизму повреждающее действие оказывают продукты взаимодействия наночастиц с межклеточным пространством – ионы и активные формы кислорода [24]. Однако стоит отметить, что второй путь антибактериальной активности эффективен только в кислой среде из-за особенностей валентного состояния оксида церия: именно в кислой среде из-за продуктов метаболизма микроорганизмов церий приобретает валентность 4 и проокислительные свойства со способностью увеличения АФК [15].

Антибактериальная активность наноцерия

Вопрос выраженности и даже наличия антимикробной активности до сих пор дискуссируем. Имеются работы, утверждающие, что наночастицы тяжелых металлов или металлов с переменной валентностью имеют выраженный антимикробный эффект [53–57]. В то же время немало работ, в которых авторы не получили такого эффекта [30, 58]. В исследованиях антибактериального действия наночастиц церия самой частой моделью для опытов были штаммы бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [2, 59].

Однако антибактериальный эффект наночастиц был получен не всегда. В нескольких экспериментах антибактериальной активности не отмечалось [30, 60, 61]. При этом в работе P. Bellio (2018), несмотря на отсутствие антибактериального действия непосредственно наночастиц церия, отмечен их синергетический эффект в комбинации с антибиотиками, такими как имипенем и цефотаксим [61].

Вероятно, наличие и выраженность антимикробной активности наноцерия зависят от способа и условий синтеза, следовательно, от результирующих физико-химических характеристик наночастиц. Таким образом, наноцерий нужной формы и размера может оказаться тем спасительным средством, которое если не решит, то ослабит проблему антибиотикоустойчивости вообще и госпитальных инфекций в частности.

Безопасность и токсичность наноцерия

Токсические свойства наночастиц оксида церия также связаны с проокислительными свойствами, а они проявляются в кислой среде [24]. Данные, подтверждающие каспаззависимую гибель клеток, представлены в работе S. Mittal & A.K. Pandey, 2014 [62].

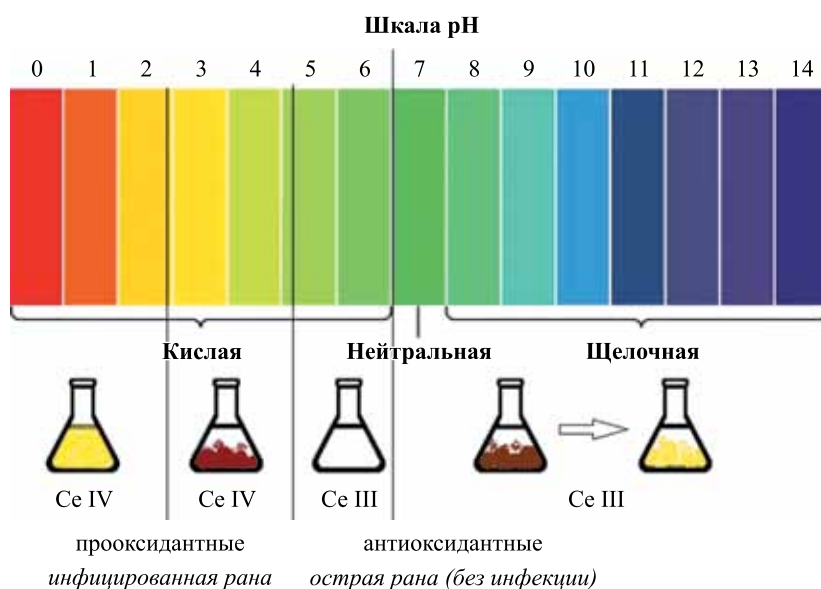


Рис. 2. Зависимость свойств наночастиц оксида церия и pH среды [45]

Fig. 2. Relationship between the properties of cerium oxide nanoparticles and pH of the medium [45]

Также представлены результаты исследования на мышах в обзоре Rajeshkumar, 2017, где активные формы кислорода индуцировали повреждение ДНК и остановку клеточного цикла, что вызвало апоптотическую гибель клеток [20]. Этот же обзор подтверждает зависимость эффекта от условий синтеза и pH среды: в одном исследовании наблюдается нейротоксический эффект при образовании комплекса с серотином: 5-НТ – наноцерий, как в мозге, так и в кишечнике (перорально при длительном воздействии более 3 дней) [63]. При этом в другом исследовании наноцерии размером ~10 нм продлевают срок службы и сохраняют функцию нейронов, защищая от аβ-токсичности и АФК [64]. Учитывая мультиферментные способности церия в зависимости от кислотно-основного состояния среды, можно предположить гибель клеток из-за 4-й валентности церия. Данное поведение наночастиц оксида церия в средах с разной кислотностью является основой для объяснения дифференциальной цитотоксичности материала по отношению к тканям с разным значением pH [65].

В большинстве исследований цитотоксичность повышается с увеличением концентрации используемого наноцерия [62]. В целом до 10 мМ (10^{-2} М), жизнеспособность нормальных клеток сохраняется, в отдельных исследованиях даже повышается по сравнению с контролем. Кроме того, выявляется избирательная токсичность даже на низких концентрациях церия для злокачественных клеток, которые обладают низким значением pH, что открывает новые решения таргетного воздействия на злокачественные опухоли в онкологии [34]. В некоторых работах и более высокие концентрации (до 250 мкг/мл) сохраняли более 80% жизнеспособных клеток [41]. Однако есть данные о том, что биоаккумуляция наночастиц CeO_2 может вызывать генотоксические эффекты, что, впрочем, требует подтверждения в долгосрочных исследованиях [66, 67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод о больших потенциальных перспективах использования изделий медицинского назначения, включающих наночастицы оксида церия, в регенерации ран различного генеза.

По результатам анализа отобранных публикаций можно сделать первые выводы о результатах исследования наноцерия в целях скорейшей регенерации и требованиях к получаемым в процессе синтеза наночастицам.

1. Форма наночастиц чаще используется сферическая (октаэдрическая) за счет высокой трансцеллюлярной проникающей способности или кубическая. Последняя привлекает внимание ученых своей стабильностью за счет граней и повышен-

ной восстанавливающей способности из-за повышения числа вакантных мест.

2. Размер должен быть минимальный из всех возможных (менее 8 нм) с наименьшим диапазоном. Благодаря этому достигается определенная степень стабильности в наблюдаемых эффектах. Кроме того, размер наночастиц в золе не должен сильно отличаться от полученного с помощью ПЭТ-изображения (или других методов «сухого» измерения диаметра). В таком случае наночастицы не собираются в агрегаты, что также стабилизирует их итоговые характеристики действия *in vitro* и *in vivo*.
3. Покрытие наночастицы должно предусматривать развитие дополнительных свойств, зависящих от самой природы оболочки. Это может быть повышение стабильности или растворимости, но кроме того, может потенцировать антиоксидантный или антимикробный эффекты самого оксида церия.
4. Выбор синтеза (химический/физический/«зеленый») должен основываться на доступности сырья, технических возможностях лаборатории, а также простоте и способности к повторению экспериментов большое количество раз с одинаковым результатом, что удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам и/или изделиям медицинского назначения.
5. Лекарственная форма должна быть доступной по технологии получения с учетом массового производства, а также удобной в использовании для пациента и медперсонала без необходимости дополнительного обучения. Такими формами являются гель и трансдермальные системы (например, пластырь). Однако при их синтезе необходимо подбирать материал, который обладает биосовместимостью, стабильностью, способностью поддерживать газообмен, впитывать излишки экссудата, механической защитой и в идеале антимикробной-барьерной, а также структурой с матричными свойствами для облегчения миграции и пролиферации клеток.
6. Необходимо учитывать pH среды (раны) и лекарственной формы для обеспечения максимально эффективной регенерации.
7. Механизмы, на основании которых наночастицы оксида церия участвуют в регенерации, в настоящий момент еще остаются дискуссионными. Но очевидно доказанным является антиоксидантный эффект наноцерия (который начинается с $\text{pH} < 5$). Также не обсуждается антимикробный эффект (его наличие и стабильность): он проявляется не во всех исследованиях в отношении узкого ряда бактерий и носит бактериостатический характер. Есть данные, указывающие на стимулирование генов, отвечающих за регенерацию ран – ангиогенные и ростовые факторы.

8. Токсические эффекты носят прооксидантный характер и предположительно проявляются только в кислой среде.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-10040, <https://rscf.ru/project/23-65-10040>).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nosrati H, Heydari M, Khodaei M. Cerium oxide nanoparticles: Synthesis methods and applications in wound healing. *Mater Today Bio*. 2023 Dec 1; 23: 100823. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100823. PMID: 37928254; PMCID: PMC10622885.
- Barker E, Shepherd J, Asencio IO. The Use of Cerium Compounds as Antimicrobials for Biomedical Applications. *Molecules*. 2022 May 1; 27 (9): 2678. doi: 10.3390/molecules27092678. PMID: 35566026; PMCID: PMC9104093.
- Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jeffries JM, Hudson T et al. Antiseptics for burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 12; 7 (7): CD011821. doi: 10.1002/14651858.CD011821.pub2. PMID: 28700086; PMCID: PMC6483239.
- Silina EV, Stupin VA, Manturova NE, Ivanova OS, Popov AL, Mysina EA et al. Influence of the Synthesis Scheme of Nanocrystalline Cerium Oxide and Its Concentration on the Biological Activity of Cells Providing Wound Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 24; 24 (19): 14501. doi: 10.3390/ijms241914501. PMID: 37833949; PMCID: PMC10572590.
- Chen BH, Stephen Inbaraj B. Various physicochemical and surface properties controlling the bioactivity of cerium oxide nanoparticles. *Crit Rev Biotechnol*. 2018 Oct 3; 38 (7): 1003–1024. doi: 10.1080/07388551.2018.1426555. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29402135.
- Мантурова НЕ, Ступин ВА, Силина ЕВ. Наночастицы оксида церия для хирургии, пластической хирургии и эстетической медицины. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023; 3: 120–129. Manturova NE, Stupin VA, Silina EV. Cerium oxide nanoparticles for surgery, plastic surgery and aesthetic medicine. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023; (3): 120–129. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/plast.hirurgia2023031120.
- Stephen Inbaraj B, Chen BH. An overview on recent in vivo biological application of cerium oxide nanoparticles. *Asian J Pharm Sci*. 2020 Sep 1; 15 (5): 558–575. doi: 10.1016/j.ajps.2019.10.005. Epub 2019 Nov 27. PMID: 33193860; PMCID: PMC7610205.
- Damle MA, Jakhade AP, Chikate RC. Modulating Pro- and Antioxidant Activities of Nanoengineered Cerium Dioxide Nanoparticles against *Escherichia coli*. *ACS Omega*. 2019; 4 (2): 3761–3771. doi: 10.1021/acsomega.8b03109.
- Dhall A, Self W. Cerium oxide nanoparticles: A brief review of their synthesis methods and biomedical applications. *Antioxidants (Basel)*. 2018 Jul 24; 7 (8): 97. doi: 10.3390/antiox7080097. PMID: 30042320; PMCID: PMC6116044.
- Chai WF, Tang KS. Protective potential of cerium oxide nanoparticles in diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*. 2021 Jul; 66: 126742. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126742. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33773280.
- Yadav N. Cerium oxide nanostructures: properties, biomedical applications and surface coatings. *3 Biotech*. 2022 May; 12 (5): 121. doi: 10.1007/s13205-022-03186-3. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35547014; PMCID: PMC9035199.
- Younis A, Chu D, Li S, Younis A, Chu D, Li S. Cerium Oxide Nanostructures and their Applications. *Functionalized Nanomaterials*. IntechOpen; 2016 Dec 28. doi: 10.5772/65937.
- Bhattacharya D, Tiwari R, Bhatia T, Purohit MP, Pal A, Jagdale P et al. Accelerated and scarless wound repair by a multicomponent hydrogel through simultaneous activation of multiple pathways. *Drug Deliv Transl Res*. 2019 Dec 1; 9 (6): 1143–1158. doi: 10.1007/s13346-019-00660-z. PMID: 31317345.
- Myshkina AV, Bazhukova IN, Kiryakov AN, Sokovnin SY, Il'Ves VG, Kasyanova VV. Optical and luminescent properties of ceria nanoparticles produced by gas phase method. *Journal of Physics: Conference Series*. 2020; 1 (Iss. 1461): 12112. doi: 10.1088/1742-6596/1461/1/012112.
- Ma X, Cheng Y, Jian H, Feng Y, Chang Y, Zheng R et al. Hollow, Rough, and Nitric Oxide-Releasing Cerium Oxide Nanoparticles for Promoting Multiple Stages of Wound Healing. *Adv Healthc Mater*. 2019 Aug 1; 8 (16): e1900256. doi: 10.1002/adhm.201900256. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31290270.
- Zhou D, Du M, Luo H, Ran F, Zhao X, Dong Y et al. Multifunctional mesoporous silica-cerium oxide nanozymes facilitate miR129 delivery for high-quality healing of radiation-induced skin injury. *J Nanobiotechnology*. 2022 Sep 14; 20 (1): 409. doi: 10.1186/s12951-022-01620-5. PMID: 36104685; PMCID: PMC9476328.
- Yu F, Zheng M, Zhang AY, Han Z. A cerium oxide loaded glycol chitosan nano-system for the treatment of dry eye disease. *J Control Release*. 2019 Dec 10; 315: 40–54. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.039. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31669212; PMCID: PMC6925533.
- Humaira, Bukhari SAR, Shakir HA, Khan M, Saeed S, Ahmad I, Irfan M. Biosynthesized Cerium Oxide Nanoparticles CeO₂NPs: Recent Progress and Medical Applications. *Curr Pharm Biotechnol*. 2023; 24 (6): 766–779. doi: 10.2174/1389201023666220821161737. PMID: 36017829.
- Devasvaran K, Lim V. Green synthesis of metallic nanoparticles using pectin as a reducing agent: a systematic review of the biological activities. *Pharm Biol*. 2021; 59 (1): 494–503. doi: 10.1080/13880209.2021.1910716. PMID: 33905665; PMCID: PMC8081311.
- Rajeshkumar S, Naik P. Synthesis and biomedical applications of Cerium oxide nanoparticles – A Review. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2017 Nov 29; 17: 1–5. doi:

- 10.1016/j.btre.2017.11.008. PMID: 29234605; PMCID: PMC5723353.
21. Труфанова ЕА. Простой индикаторный метод определения pH как способ оценки состояния хронической экссудирующей раны. *Молодой ученый*. 2019; (274): 30–33. Trufanova EA. Prostoj indikatornyj metod opredeleniya pH kak sposob ocenki sostoyaniya hronicheskoy eksudiruyushchej rany. *Molodoy uchenyj*. 2019; (274): 30–33.
 22. Kurian M, Kunjachan C. Investigation of size dependency on lattice strain of nanoceria particles synthesised by wet chemical methods. *Int Nano Lett*. 2014; 4: 73–80. doi: 10.1007/s40089-014-0122-7.
 23. Filippova AD, Sozarukova MM, Baranchikov AE, Kottsov SY, Cherednichenko KA, Ivanov VK. Peroxidase-like Activity of CeO₂ Nanozymes: Particle Size and Chemical Environment Matter. *Molecules*. 2023 Apr 29; 28 (9): 3811. doi: 10.3390/molecules28093811. PMID: 37175221; PMCID: PMC10180353.
 24. Wu Y, Ta HT. Different approaches to synthesising cerium oxide nanoparticles and their corresponding physical characteristics, and ROS scavenging and anti-inflammatory capabilities. *J Mater Chem B*. 2021 Sep 28; 9 (36): 7291–7301. doi: 10.1039/d1tb01091c. PMID: 34355717.
 25. Офицерова НЮ, Бажукова ИН, Мышкина АВ. Мультифункциональные нанозимы на основе наночастиц оксида церия. *Траектория исследований – человек, природа, технологии*. 2023; (1): 104–119. Oficerova NYu, Bazhukova IN, Myshkina AV. Mul'tifunkcional'nye nanozimy na osnove nanochastic oksida ceriya. *Traektoriya issledovaniy – chelovek, priroda, tekhnologii*. 2023; (1): 104–119. doi: 10.56564/27825264_2023_1_104.
 26. Fu Y, Kolanthai E, Neal CJ, Kumar U, Zgheib C, Liechty KW, Seal S. Engineered Faceted Cerium Oxide Nanoparticles for Therapeutic miRNA Delivery. *Nanomaterials (Basel)*. 2022 Dec 9; 12 (24): 4389. doi: 10.3390/nano12244389. PMID: 36558243; PMCID: PMC9784897.
 27. Nanda HS. Surface modification of promising cerium oxide nanoparticles for nanomedicine applications. *RSC Adv*. 2016; 6 (113): 111889–111894. Doi: 10.1039/C6RA23046F.
 28. Yadav S, Chamoli S, Kumar P, Maurya PK. Structural and functional insights in polysaccharides coated cerium oxide nanoparticles and their potential biomedical applications: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023 Aug; 246: 125673. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125673. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37406905.
 29. Cao L, Shao G, Ren F, Yang M, Nie Y, Peng Q, Zhang P. Cerium oxide nanoparticle-loaded polyvinyl alcohol nanogels delivery for wound healing care systems on surgery. *Drug Deliv*. 2021; 28 (1): 390–399. PMID: 33594917.
 30. Dewberry LC, Niemiec SM, Hilton SA, Louiselle AE, Singh S, Sakthivel TS et al. Cerium oxide nanoparticle conjugation to microRNA-146a mechanism of correction for impaired diabetic wound healing. *Nanomedicine*. 2022 Feb 1; 40: 102483. doi: 10.1016/j.nano.2021.102483. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34748956; PMCID: PMC9153729.
 31. Cheng H, Shi Z, Yue K, Huang X, Xu Y, Gao C et al. Sprayable hydrogel dressing accelerates wound healing with combined reactive oxygen species-scavenging and antibacterial abilities. *Acta Biomater*. 2021 Apr 1; 124: 219–232. doi: 10.1016/j.actbio.2021.02.002. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33556605.
 32. Andrabi SM, Majumder S, Gupta KC, Kumar A. Dextran based amphiphilic nano-hybrid hydrogel system incorporated with curcumin and cerium oxide nanoparticles for wound healing. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020 Nov 1; 195: 111263. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111263. PMID: 32717624.
 33. Chen YH, Rao ZF, Liu YJ, Liu XS, Liu YF, Xu LJ et al. Multifunctional Injectable Hydrogel Loaded with Cerium-Containing Bioactive Glass Nanoparticles for Diabetic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021 May 8; 11 (5): 702. doi: 10.3390/biom11050702. PMID: 34066859; PMCID: PMC8151889.
 34. Галиченко КА, Сухов АВ, Тимошкин СП, Алхататнех БАС, Миронов ММ, Елдырева МВ и др. Влияние топического применения наночастиц оксида церия на регенерацию тканей в эксперименте. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023; 25 (5): 96–100. Galichenko KA, Suhov AV, Timoshkin SP, Alhatatnekh BAS, Mironov MM, Eldyrevva MV i dr. Vliyanie topicheskogo primeneniya nanochastic oksida ceriya na regeneraciyu tkanej v eksperimente. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*. 2023; 25 (5): 96–100.
 35. Melnikova N, Sheferov I, Panteleev D, Emasheva A, Druzhkova I, Ignatova N et al. Design and Study of Nanoceria Modified by 5-Fluorouracil for Gel and Polymer Dermal Film Preparation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jul 29; 16 (8): 1082. doi: 10.3390/ph16081082. PMID: 37630997; PMCID: PMC10458209.
 36. Popov AL, Khokhlov NV, Popova NR, Andreeva VV, Kamenskikh KA, Ermakov AM, Ivanov VK. Composite cerium oxide nanoparticles-containing polysaccharide hydrogel as effective agent for burn wound healing. *Key Eng Mater*. 2021; 899 KEM: 493–505. doi: 10.4028/www.scientific.net/KEM.899.493.
 37. Гаврилюк ВБ, Хохлов НВ, Попов АЛ, Титаева АА, Куликов АВ, Андрюхина ВВ, изобретатели; ООО «Новаскин», правопреемник. Композиция на основе наночастиц диоксида церия и полисахаридов бурых водорослей для лечения ран. Российская Федерация, патент RU2699362C2. 2018. Gavrilyuk VB, Khokhlov NV, Popov AL, Titaeva AA, Kulikov AV, Andryukhina VV, izobretateli; ООО «Novaskin», pravopreemnik. Kompozitsiya na osnove nanochastits dioksida tseriya i polisakharidov burykh vodorosley dlya lecheniya ran. Rossiyskaya Federatsiya, patent RU2699362C2. 2018.
 38. Великанов ЕВ, Хохлов НВ, Бровкин АН, изобретатели; ООО «ИНТЭКОС», правопреемник. Композиция для лечения ран и ожогов (варианты). Российская Федерация, патент RU2734819C1. 2019. Velikanov EV, Khokhlov NV, Brovkin AN, izobretateli; ООО «INTEKOS», pravopreemnik. Kompozitsiya dlya

- lecheniya ran i ozhogov (varianty). Rossiyskaya Federatsiya, patent RU2734819C1. 2019.
39. Mauro M, Crosera M, Monai M, Montini T, Fornasiero P, Bovenzi M et al. Cerium oxide nanoparticles absorption through intact and damaged human skin. *Molecules*. 2019 Oct 18; 24 (20): 3759. doi: 10.3390/molecules24203759. PMID: 31635398; PMCID: PMC6832931.
 40. Chigurupati S, Mughal MR, Okun E, Das S, Kumar A, McCaffery M et al. Effects of cerium oxide nanoparticles on the growth of keratinocytes, fibroblasts and vascular endothelial cells in cutaneous wound healing. *Biomaterials*. 2013 Mar; 34 (9): 2194–2201. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.061. Epub 2012 Dec 23. PMID: 23266256; PMCID: PMC3552035.
 41. Gong X, Luo M, Wang M, Niu W, Wang Y, Lei B. Injectable self-healing ceria-based nanocomposite hydrogel with ROS-scavenging activity for skin wound repair. *Regen Biomater*. 2021 Dec 24; 9 (1): rbab074. doi: 10.1093/rb/rbab074. PMID: 35449829; PMCID: PMC9017367.
 42. Raja IS, Fathima NN. Gelatin-cerium oxide nanocomposite for enhanced excisional wound healing. *ACS Appl Bio Mater*. 2018 Aug 20; 1 (2): 487–495. doi: 10.1021/acsabm.8b00208. PMID: 35016389.
 43. Kargozar S, Baino F, Hoseini SJ, Hamzehlou S, Darroudi M, Verdi J et al. Biomedical applications of nanocerium: New roles for an old player. *Nanomedicine*. 2018 Dec 1; 13 (23): 3051–3069. doi: 10.2217/nmm-2018-0189. PMID: 30507347.
 44. Sadidi H, Hooshmand S, Ahmadabadi A, Hoseini SJ, Baino F, Vatanpour M, Kargozar S. Cerium oxide nanoparticles (Nanocerium): Hopes in soft tissue engineering. *Molecules*. 2020 Oct 6; 25 (19): 4559. doi: 10.3390/molecules25194559. PMID: 33036163; PMCID: PMC7583868.
 45. Silina EV, Manturova NE, Vasin VI, Artyushkova EB, Khokhlov NV, Ivanov AV, Stupin VA. Efficacy of a novel smart polymeric nanodrug in the treatment of experimental wounds in Rats. *Polymers (Basel)*. 2020 May 14; 12 (5): 1126. doi: 10.3390/polym12051126. PMID: 32423071; PMCID: PMC7285345.
 46. Karakoti AS, Kuchibhatla SVNT, Babu KS, Seal S. Direct synthesis of nanocerium in aqueous polyhydroxyl solutions. *Journal of Physical Chemistry C*. 2007 Nov 22; 111 (46): 17232–17240. doi: 10.1021/jp076164k.
 47. Rather HA, Thakore R, Singh R, Jhala D, Singh S, Vasishta R. Antioxidative study of Cerium Oxide nanoparticle functionalised PCL-Gelatin electrospun fibers for wound healing application. *Bioact Mater*. 2017 Oct 2; 3 (2): 201–211. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.09.006. PMID: 29744458; PMCID: PMC5935766.
 48. He J, Meng X, Meng C, Zhao J, Chen Y, Zhang Z, Zhang Y. Layer-by-Layer Pirfenidone/Cerium Oxide Nanocapsule Dressing Promotes Wound Repair and Prevents Scar Formation. *Molecules*. 2022 Mar; 27 (6): 1830. doi: 10.3390/molecules27061830. PMID: 35335197; PMCID: PMC8955702.
 49. Солодовникова ОН, Молочный ВП. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012; (1): 118. Solodovnikova ON, Molochnyy VP. «Kislородnyy vzryv» nejtrofil'nyh lejkcitov v patogeneze vospalitel'noj reakcii pri gnojnyh infekciyah u detej. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2012; (1): 118.
 50. Буйко ЕЕ, Зыкова МВ, Иванов ВВ, Братишко КА, Уфандеев АА, Григорьева ИО и др. Антиоксидантная активность серебросодержащих бионаноконпозиций на основе гуминовых веществ в культуре клеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021; 10 (4): 46–53. Буйко ЕЕ, Зыкова МВ, Иванов ВВ, Братишко КА, Уфандеев АА, Григорьева ИО et al. Antioxidant Activity of Silver-containing Bionanocompositions Based on Humic Substances in Cell Culture. *Drug development & registration*. 2021 Nov 23; 10 (4): 46–53. doi: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-46-53.
 51. Popov AL, Popova NR, Selezneva II, Akkizov AY, Ivanov VK. Cerium oxide nanoparticles stimulate proliferation of primary mouse embryonic fibroblasts *in vitro*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Nov 1; 68: 406–413. doi: 10.1016/j.msec.2016.05.103. Epub 2016 May 31. PMID: 27524035.
 52. Shah V, Shah S, Shah H, Rispoli FJ, McDonnell KT, Workeneh S et al. Antibacterial Activity of Polymer Coated Cerium Oxide Nanoparticles. *PLoS One*. 2012 Oct 26; 7 (10): e47827. doi: 10.1371/journal.pone.0047827. PMID: 23110109.
 53. Salas Orozco MF, Niño-Martínez N, Martínez-Castañón GA, Méndez FT, Ruiz F. Molecular Mechanisms of Bacterial Resistance to Metal and Metal Oxide Nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 8; 20 (11): 2808. doi: 10.3390/ijms20112808. PMID: 31181755; PMCID: PMC6600416.
 54. Franco D, Calabrese G, Guglielmino SPP, Conoci S. Metal-Based Nanoparticles: Antibacterial Mechanisms and Biomedical Application. *Microorganisms*. 2022 Sep 3; 10 (9): 1778. doi: 10.3390/microorganisms10091778. PMID: 36144380; PMCID: PMC9503339.
 55. Rodríguez-Barajas N, de Jesús Martín-Camacho U, Pérez-Larios A. Mechanisms of Metallic Nanomaterials to Induce an Antibacterial Effect. *Curr Top Med Chem*. 2022 Sep 19; 22 (30): 2506–2526. doi: 10.2174/1568026622666220919124104. PMID: 36121083.
 56. Nisar P, Ali N, Rahman L, Ali M, Shinwari ZK. Antimicrobial activities of biologically synthesized metal nanoparticles: an insight into the mechanism of action. *J Biol Inorg Chem*. 2019 Oct; 24 (7): 929–941. doi: 10.1007/s00775-019-01717-7. PMID: 31515623.
 57. Shabatina TI, Vernaya OI, Melnikov MY. Hybrid Nanosystems of Antibiotics with Metal Nanoparticles – Novel Antibacterial Agents. *Molecules*. 2023 Feb 1; 28 (4): 1603. doi: 10.3390/molecules28041603. PMID: 36838591; PMCID: PMC9959110.
 58. Sajjad H, Sajjad A, Haya RT, Khan MM, Zia M. Copper oxide nanoparticles: *In vitro* and *in vivo* toxicity, mechanisms of action and factors influencing their toxicology. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2023 Sep; 271: 109682. doi: 10.1016/j.cbpc.2023.109682. PMID: 37328134.
 59. Fifere N, Airinei A, Dobromir M, Sacarescu L, Dunca SI. Revealing the effect of synthesis conditions on the

- structural, optical, and antibacterial properties of cerium oxide nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)*. 2021 Oct 1; 11 (10): 2596. doi: 10.3390/nano11102596. PMID: 34685037; PMCID: PMC8539529.
60. Mohamed HEA, Afridi S, Khalil AT, Ali M, Zohra T, Akhtar R et al. Promising antiviral, antimicrobial and therapeutic properties of green nanoceria. *Nanomedicine (Lond)*. 2020 Feb; 15 (5): 467–488. doi: 10.2217/nnm-2019-0368. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32063095.
61. Bellio P, Luzzi C, Mancini A, Cracchiolo S, Passacantando M, Di Pietro L et al. Cerium oxide nanoparticles as potential antibiotic adjuvant. Effects of CeO₂ nanoparticles on bacterial outer membrane permeability. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018 Nov; 1860 (11): 2428–2435. doi: 10.1016/j.bbamem.2018.07.002. PMID: 30026034.
62. Mittal S, Pandey AK. Cerium oxide nanoparticles induced toxicity in human lung cells: role of ROS mediated DNA damage and apoptosis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 891934. doi: 10.1155/2014/891934. PMID: 24987704.
63. Özel RE, Hayat A, Wallace KN, Andreescu S. Effect of cerium oxide nanoparticles on intestinal serotonin in zebrafish. *RSC Adv*. 2013 Sep 21; 3 (35): 15298–15309. doi: 10.1039/C3RA41739E. PMID: 24015353; PMCID: PMC3763867.
64. Singh N, Amateis E, Mahaney JE, Meehan K, Rzigalin-ski BA. The Antioxidant Activity of Cerium Oxide Nanoparticles is Size Dependant and Blocks Aβ₁₋₄₂-Induced Free Radical Production and Neurotoxicity. *The FASEB Journal*. 2008 Mar; 22 (S1): 624.2. doi: 10.1096/fasebj.22.1_supplement.624.2.
65. Бажукова ИИ, Мышкина АВ, Соковнин СЮ, Ильвес ВГ, Куряков АН, Бажуков СИ и др. Модификация наночастиц оксида церия при облучении ускоренными электронами. *Физика твердого тела*. 2019; 61 (5): 974. Bazhukova IN, Myshkina AV, Sokovnin SYu, Il'ves VG, Kuryakov AN, Bazhukov SI i dr. Modifikaciya nanochastic oksida ceriya pri obluchenii uskorennyimi elektronami. *Fizika tverdogo tela*. 2019; 61 (5): 974. doi: 10.1134/S1063783419050068.
66. Kumari M, Kumari SI, Kamal SSK, Grover P. Genotoxicity assessment of cerium oxide nanoparticles in female Wistar rats after acute oral exposure. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014 Dec 1; 775–776: 7–19. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.09.009. PMID: 25435351.
67. Nethi SK, Das S, Patra CR, Mukherjee S. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomater Sci*. 2019 Jul 1; 7 (7): 2652–2674. doi: 10.1039/c9bm00423h. Epub 2019 May 16. PMID: 31094374.

Статья поступила в редакцию 23.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 23.11.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-125-129

ЧАСТОТА ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТЕНЗИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БЕЗАЦЕТАТНОЙ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

А.Г. Строков, Я.Л. Поз

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

Введение. Интрадиализная гипотензия является частым осложнением сеансов заместительной почечной терапии (ЗПТ) и может служить особо неблагоприятным фактором у реципиентов донорского сердца. **Целью** данного ретроспективного исследования явилось изучение частоты интрадиализной гипотензии у реципиентов сердечного трансплантата с острым почечным повреждением. **Пациенты и методы.** Сравнились две группы реципиентов: группа исследования (ГИ), $n = 313$, в которой 49 больных нуждались в интермиттирующей ЗПТ (ИЗПТ) и в которой сеансы гемодиализа онлайн (ГДФол) проводились с применением безацетатной диализирующей жидкости на основе соляной кислоты; группа контроля (ГК), $n = 387$, в которой 88 пациентам требовалась ИЗПТ, где для ГДФол использовался стандартный диализат с содержанием ацетатного иона, равным 3 ммоль/л. **Результаты.** Была выявлена существенно меньшая частота интрадиализной гипотензии в ГИ в сравнении с ГК: 10,46% vs 20,47% ($p < 0,05$). **Заключение.** У реципиентов донорского сердца, для которых интрадиализная гипотензия может рассматриваться в качестве существенного неблагоприятного фактора, применение безацетатной диализирующей жидкости позволяет значительно снизить частоту данного осложнения.

Ключевые слова: трансплантация сердца, острое почечное повреждение, заместительная почечная терапия, гемодиализ, интрадиализная гипотензия, безацетатная гемодиализация.

INCIDENCE OF INTRADIALYTIC HYPOTENSION IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY TREATED BY ACETATE-FREE HEMODIAFILTRATION

A.G. Strokov, Ya.L. Poz

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

Introduction. Intradialytic hypotension (IDH) is a common complication of renal replacement therapy (RRT) sessions and may be a particularly detrimental factor in heart recipients. **Objective:** to investigate the incidence of IDH in heart recipients with acute kidney injury (AKI). **Patients and Methods:** Two groups of recipients were compared – the study group (SG), $n = 313$, in which 49 patients required intermittent RRT (IRRT) and in which online hemodiafiltration (OL-HDF) sessions were performed using acetate-free hydrochloric acid-based dialysate fluid; and control group (CG) $n = 387$, in which 88 patients required IRRT, where standard dialysate with an acetate ion content of 3 mmol/L was used for OL-HDF. **Results.** There was a significantly lower incidence of IDH in the SG compared to the CG: 10.46% vs 20.47% ($p < 0.05$). **Conclusions.** In heart recipients for whom IDH can be considered as a significant adverse factor, the use of acetate-free dialysis fluid can significantly reduce the incidence of this complication.

Keywords: heart transplantation, acute kidney injury, renal replacement therapy, hemodialysis, intradialytic hypotension, acetate-free hemodiafiltration.

Для корреспонденции: Строков Александр Григорьевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 196-88-95. E-mail: medick@bk.ru

Corresponding author: Alexander Strokov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 196-88-95. E-mail: medick@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) является единственным эффективным методом лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью. Количество ТС ежегодно возрастает, в Российской Федерации в 2022 г. было выполнено 310 таких операций, 212 из них – в НМИЦ им. академика В.И. Шумакова [1]. За 10 месяцев 2023 г. в нашем центре проведено уже 200 таких вмешательств. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений послеоперационного периода является острое почечное повреждение (ОПП), требующее заместительной почечной терапии (ЗПТ). В ряде случаев эта потребность оказывается достаточно длительной. После стабилизации состояния больных на смену постоянным методам ЗПТ приходят интермиттирующие. У столь сложной категории больных обеспечение адекватного диализного лечения требует внимательного отношения ко всем его компонентам, в том числе к составу диализирующей жидкости (ДЖ).

Современная технология приготовления бикарбонатной диализирующей жидкости (ДЖ) в пропорциональной системе смешивания аппаратов для гемодиализа предполагает использование двухкомпонентного концентрата, при этом один компонент представлен раствором бикарбоната натрия, а другой содержит основные электролиты – натрий, калий, кальций и магний в виде хлоридов. Для стабилизации ДЖ, предотвращения выпадения солей жесткости и придания ей физиологического pH во второй компонент концентрата добавляется кислота. В практике гемодиализа традиционно используется уксусная кислота или ее заменитель – диацетат натрия, что результируется наличием в ДЖ ацетатного иона в концентрации 3–6 ммоль/л. Известно отрицательное воздействие ацетатного иона на переносимость сеансов гемодиализа и частоту возникновения осложнений, в первую очередь – интрадиализной гипотензии (ИГ). В этой связи устранение данного компонента из состава диализирующей жидкости может оказать благотворное влияние на результаты лечения, прежде всего у пациентов, склонных к гемодинамическим нарушениям.

В качестве альтернативных кислот в составе концентрата ДЖ используются лимонная, янтарная, соляная кислоты. Последняя является наиболее подходящей, поскольку замена уксусной кислоты на соляную не требует изменений в рутинной практике работы центра гемодиализа и не увеличивает стоимость лечения. Тем не менее литературные данные об опыте использования безацетатной ДЖ ограничены и фрагментарны.

Целью данного исследования явилось определение влияния замены ацетатного иона в составе диализирующей жидкости на частоту возникновения ин-

традиализной гипотензии у реципиентов сердечного трансплантата с острым почечным повреждением.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленном исследовании проведен ретроспективный анализ данных 313 реципиентов, которым ТС выполнялась с 1 января 2022 г. по 1 июня 2023 г., – группа исследования (ГИ) – и сопоставимой по количеству группы из 387 реципиентов, получивших сердечный трансплантат с 1 января 2016 г. по 1 июня 2018 г., – группа контроля (ГК), когда и был осуществлен переход на использование концентрата ДЖ на основе соляной кислоты.

В обеих группах преобладали пациенты мужского пола, по возрастному составу группы не отличались. Среди реципиентов обеих групп преобладали больные с ДКМП, число ретрансплантаций было выше в ГИ. Также более высокой в ГИ отмечалась пропорция больных с неотложными показаниями к трансплантации – 35,5% 16 по UNOS в сравнении с 12,4% в ГК, а число пациентов с показателем 2 по UNOS – 34,0% в ГИ в сравнении с 57,4% в ГК. Основные характеристики пациентов двух групп представлены в табл. 1.

ИЗПТ применяли после стабилизации состояния реципиентов на фоне ПЗПТ. В качестве ИЗПТ использовали гемодиализацию онлайн (ГДФол) в постдилюционном режиме с диализатом/субституатом следующего состава: Na^+ – 132–142; K^+ – 2,0–4,0; Ca^{++} – 1,5–1,75; Mg^{++} – 0,5; Bic – 30–36; CH_3COO^- – 0–3,0 (ммоль/л). Электролитный состав и концентрацию бикарбоната подбирали индивидуально в зависимости от электролитного состава плазмы пациента и показателей КОС. Антикоагуляцию осуществляли в виде дозированного введения нефракционированного гепарина под контролем активированного времени свертывания. В качестве сосудистого доступа использовали высокопоточные двухпросветные центральные венозные катетеры.

Интрадиализную гипотензию, зафиксированную в отчетах о сеансе лечения, оценивали как снижение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. с развитием клинической симптоматики гипотензии и потребностью во вмешательстве медицинского персонала, включая увеличение доз кардиотонических препаратов.

Полученные результаты обрабатывались статистическим пакетом «Биостат»; для установления достоверности различий использовали t-критерий с учетом поправки Бонферонни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (статистический пакет, рекомендованный ВОЗ, EpiInfo 5.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Потребность в ЗПТ в двух группах значимо не отличалась – 33,5% в ГИ и 34% в ГК (табл. 2). В то же время продолжительность ПЗПТ, которую про-

водили в ОРИТ непосредственно после ТС, в ГИ была значимо выше – $9,85 \pm 0,73$ сут против $4,57 \pm 0,38$ сут в ГК ($p < 0,001$). Очевидно, более длительное применение ПЗПТ определило значимо меньшую потребность в ИЗПТ в ГИ – 15,7% в сравнении с 22,7% в ГК. Период применения ИЗПТ в ГИ был более продолжительным – $20,56 \pm 4,9$ сут в сравнении с $13,14 \pm 2,03$ сут в ГК, однако это различие не достигло статистической значимости ($p = 0,163$). Статистически не достоверная тенденция к увеличению продолжительности потребности в ИЗПТ в ГИ наблюдалась как при анализе длительности приме-

нения ИЗПТ в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – $15,61 \pm 8,42$ сут в ГИ в сравнении с $8,42 \pm 1,16$ сут в ГК ($p = 0,122$), так и для продолжительности ИЗПТ в отделении – $25,34 \pm 8,62$ против $19,70 \pm 3,29$ ($p = 0,54$).

Основные характеристики сеансов ИЗПТ приведены в табл. 3.

Количество сеансов за неделю, продолжительность сеанса, объем ультрафильтрации (без учета вводимых жидкостей), объем замещения (конвекционный объем), эффективность сеансов по коэффициенту Kt/V в двух группах существенно не отлича-

Таблица 1

Основные характеристики реципиентов в двух группах
Main characteristics of recipients in the two groups

Показатели	Группа контроля	Группа исследования
Период наблюдения	01.01.2016–01.06.2018	01.01.2022–01.06.2023
Количество (мужчин/женщин)	387 (341/46)	313 (277/36)
Средний возраст (м/ж)	49,2 (13–78) / 41,7 (11–70)	47,0 (12–69) / 41,1 (11–62)
Диагноз до ТС		
ДКМП	221	195
ИКМП	154	104
Дисфункция трансплантата	6	11
АЛЖ	4	1
ГКМП	–	2
РКМП	1	–
АКМП	1	1
Распределение по UNOS, %		
1a	30,2	30,5
1b	12,4	35,5
2	57,4	34,0

Примечание. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; АЛЖ – аневризма левого желудочка; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; РКМП – рестриктивная кардиомиопатия; АКМП – аритмогенная кардиомиопатия.

Note. ДКМП – dilated cardiomyopathy; ИКМП – ischemic cardiomyopathy; АЛЖ – left ventricular aneurysm; ГКМП – hypertrophic cardiomyopathy; РКМП – restrictive cardiomyopathy; АКМП – arrhythmogenic cardiomyopathy.

Таблица 2

Потребность и продолжительность ЗПТ в двух группах
RRT need and duration in the two groups

Показатели	Группа контроля		Группа исследования
Нуждались в ПЗПТ	34% (132)		33,5% (105)
Длительность ПЗПТ, сут ср.	$4,57 \pm 0,38$ (1–19)	$p < 0,001$	$9,85 \pm 0,73$ (2–37)
Нуждались в ИЗПТ	22,7% (88)		15,7% (49)
Длительность ИЗПТ, сут ср.	$13,14 \pm 2,03$ (1–112), n = 129	NS $p = 0,163$	$20,56 \pm 4,9$ (1–267), n = 63
Длительность ИЗПТ ОРИТ, сут	$8,42 \pm 1,16$ (1–67), n = 68	NS $p = 0,122$	$15,61 \pm 4,46$ (1–102), n = 31
Длительность ИЗПТ в отделении гемодиализа	$19,7 \pm 3,29$ (3–112), n = 61	NS $p = 0,54$	$25,34 \pm 8,62$ (1–267), n = 32

Примечание. ПЗПТ – постоянная заместительная почечная терапия; ИЗПТ – интермиттирующая заместительная почечная терапия.

Note. ПЗПТ – continuous renal replacement therapy; ИЗПТ – intermittent renal replacement therapy.

лись. Достоверность различий показателей средней продолжительности сеанса ГДФол и конвекционного объема определяется большим числом наблюдений. Частота эпизодов интрадиализной гипотензии была существенно и статистически значимо ниже в ГИ по сравнению с ГК – 10,46% против 20,47% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной находкой в данном исследовании оказалось существенное снижение частоты возникновения интрадиализной гипотензии при проведении сеансов безацетатной ГДФол реципиентам донорского сердца с ОПП в сравнении с ГДФол с использованием стандартного бикарбонатного диализата, содержащего 3 ммоль/л ацетатного иона.

Интрадиализная гипотензия является одним из наиболее частых осложнений, возникающих в ходе сеансов гемодиализа [2]. Данное осложнение не только снижает эффективность лечения, препятствует проведению адекватной ультрафильтрации, но и является причиной нарушения коронарного кровотока [3, 4], что может быть особо неблагоприятным фактором у реципиентов сердечного трансплантата, нуждающихся в ИЗПТ. Одним из механизмов, способствующих развитию интрадиализной гипотензии, может быть влияние ацетатного иона, обладающего кардиосупрессивным, вазодилатирующим и провоспалительным эффектами [5]. Показано, что концентрация ацетатного иона в плазме при использовании стандартной бикарбонатной ДЖ может превышать физиологические значения в десятки раз, соответственно, его устранение способно оказать благоприятное воздействие на переносимость сеансов ИЗПТ [6].

Большинство публикаций, касающихся использования безацетатных методик гемодиализа, посвящены безацетатной биофильтрации [7], однако данная методика требует применения стерильного раствора бикарбоната натрия, а конвекционный объем, получаемый в ходе сеанса терапии, не достигает

современных критериев эффективности. Исследования влияния безацетатной ДЖ на частоту интрадиализной гипотензии ограничиваются небольшими группами пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном лечении [8, 9]. В отечественном исследовании группы Т.В. Мухоедовой отмечалось значимое, в 3,8 раза, снижение частоты осложнений, в том числе интрадиализной гипотензии, при проведении продолжительного низкоэффективного диализа (SLED) больным после кардиохирургических вмешательств [10]. Наше исследование, включившее большее число больных – реципиентов сердца, выявило подобную же зависимость. В нашем исследовании проводили высокоэффективную ГДФол, продолжительность сеансов была несколько ниже, а объем ультрафильтрации существенно больше, чем в упомянутом исследовании. Необходимо отметить и то обстоятельство, что сроки наблюдения больных в нашем исследовании были существенно больше, и реципиенты с пролонгированной потребностью в ИЗПТ в ряде случаев получали лечение в амбулаторном режиме. Тем не менее при анализе всего массива данных было получено весьма значимое снижение частоты интрадиализной гипотензии.

Стоит упомянуть, что соляная кислота, применяющаяся для производства безацетатного концентрата, отличается большей агрессивностью в сравнении с уксусной. Это необходимо учитывать как при приготовлении концентрата, так и при его использовании. В нашей практике отмечалось разрушение лопастей стального активатора в миксере концентрата и выход из строя насоса централизованной подачи концентрата (рис.).

Несмотря на ретроспективный характер с неконтролируемым сбором клинических данных, большой объем исследования, включившего около 137 реципиентов донорского сердца и около 1700 сеансов ГДФол, позволяет сделать следующее заключение.

Таблица 3

Основные характеристики сеансов ГДФол у реципиентов в двух группах

Main characteristics of OL-HDF sessions in the two groups

Показатели сеансов ИЗПТ (ГДФол)	Группа контроля	Группа исследования	P
Среднее количество сеансов ЗПТ за 1 неделю	5,2 ± 0,06	5,06 ± 0,07	NS p = 0,13
Средняя продолжительность сеанса ИЗПТ, мин	300,7 ± 1,35	295,5 ± 1,57	p = 0,012
Средний объем УФ, мл	2373 ± 23	2311 ± 24	NS p = 0,09
Средний объем замещения, л	15,44 ± 0,08	15,81 ± 0,10	p = 0,04
Средний Kt/V	1,49 ± 0,05	1,54 ± 0,06	NS p = 0,42
Частота гипотензивных эпизодов, %	20,47	10,46	p < 0,05

Примечание. УФ – ультрафильтрация; Kt/V – коэффициент эффективности сеанса ИЗПТ, определенный по ионному диализансу.

Note. УФ – ultrafiltration; Kt/V – efficacy of an IRR session determined by ionic dialysance.



Рис. Коррозия насоса концентрата под воздействием соляной кислоты

Fig. Corrosion of the central concentrate pump by hydrochloric acid

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При использовании безацетатного диализата на основе соляной кислоты лечение реципиентов сердечного трансплантата ГДФол осложняется интродизализной гипотензией в два раза реже, чем при применении стандартного бикарбонатного диализата, содержащего 3 ммоль/л ацетатного иона.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 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.). doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.

2. Sars B, van der Sande FM, Kooman JP. Intradialytic hypotension: mechanisms and outcome. *Blood Purif.* 2020; 49: 158–167. doi: 10.1159/000503776.
3. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korshed S, Baker CS et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 19–26. doi: 10.2215/CJN.03170707.
4. Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, Pruim J, Tio RA, McIntyre CW et al. Hemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 604–610. doi: 10.1093/ndt/gfn501.
5. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1648–51. doi: 10.1093/ndt/gfk093.
6. Petitclerc T, Diab R, Le Roy F, Mercadal L, Hmida J. Acetate-free hemodialysis: what does it mean? *Nephrol Ther.* 2011; 2: 92–98. doi: 10.1016/j.nephro.2010.10.008.
7. Tessitore N, Santoro A, Panzetta GO, Wizemann V, Perez-Garcia R, Ara JM et al. Acetate-Free Biofiltration Reduces Intradialytic Hypotension: A European Multi-center Randomized Controlled Trial. *Blood Purif.* 2012; 34: 354–363. doi: 10.1159/000346293.
8. Duranti E. Acetate-free hemodialysis: a feasibility study on a technical alternative to bicarbonate dialysis. *Blood Purif.* 2004; 22 (5): 446–452. doi: 10.1159/000080728.
9. Apter C, Seigneuric B, Darres A, Longlune N, Kamar N, Cointault O et al. Acetate-Free Biofiltration Versus On-line Acetate-Free Hemodiafiltration in Patients at High Risk of Hemodialysis Intolerance. *Kidney Int Rep.* 2022; 7: 1108–1111. doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.1056.
10. Unarokov ZM, Mukhoedova TV, Shuvaeva OV. Comparison of Sustained Low-Efficiency Dialysis With Acetate-Free and Acetate-Containing Bicarbonate Dialysate in Unstable Patients. *Artif Organs.* 2014; 38 (10): 883–888. doi: 10.1111/aor.12251.

Статья поступила в редакцию 17.11.2023 г.

The article was submitted to the journal on 17.11.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-130-139

НЕКОНТРОЛИРУЕМЫЕ ДОНОРЫ ОРГАНОВ С ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ОСТАНОВКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*М.Г. Минина¹, П.А. Дроздов¹, В.М. Севостьянов¹, Э.А. Тенчурина¹, А.А. Невредимов¹,
П.А. Давыдов², О.В. Шацкова²*

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

² ГБУ города Москвы «Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А.С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Трансплантация органов является эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией органной недостаточности. Глобальное развитие трансплантации органов как вида медицинской помощи неразрывно связано с утверждением неврологических критериев констатации смерти человека (смерти головного мозга). В раннем эволюционном периоде трансплантации использовались органы, преимущественно почки, полученные от доноров, чья смерть констатировалась в соответствии с общепринятыми критериями прекращения кровообращения и дыхания. По мере развития данного вида донорства органов в мировой литературе использовались многочисленные термины для его обозначения – асистолические доноры (asystolic donors), доноры с небьющимся сердцем (non-heart beating donors), доноры с сердечной смертью (donors after cardiac death) и т. д. В России существует устоявшаяся практика работы с донорами после остановки кровообращения, но активное развитие российской трансплантологии в последние 20 лет сопряжено прежде всего с донорством органов после констатации смерти головного мозга. Вместе с тем страны с наиболее активными и совершенными практиками донорства органов в последние годы успешно работают с донорами, у которых наступила внезапная остановка кровообращения во внегоспитальных условиях. Ранее такой вид донорства рассматривался как недоступный ввиду неприемлемых сроков тепловой ишемии, и соответственно, тяжелого повреждения донорских органов. В связи с развитием новых технологий в оказании экстренной медицинской помощи стало возможным обеспечить транспортировку пациента с клинической смертью, наступившей во внегоспитальных условиях, в стационар, обеспечивая при этом сердечно-легочную реанимацию посредством устройства автоматической компрессии грудной клетки и искусственной вентиляции легких. В статье приведены исторические аспекты донорства органов после остановки кровообращения и наиболее актуализированные определения и практики работы с такими донорами.

Ключевые слова: доноры с внегоспитальной остановкой кровообращения, методы консервации органов, перфузионные устройства.

UNCONTROLLED ORGAN DONATION AFTER OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST. LITERATURE REVIEW

*M.G. Minina¹, P.A. Drozdov¹, V.M. Sevostyanov¹, E.A. Tenchurina¹, A.A. Nevredimov¹,
P.A. Davydov², O.V. Shatskova²*

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Puchkov Ambulance and Emergency Medical Care Station, Moscow, Russian Federation

Organ transplantation is the best therapy for terminal and irreversible organ failure. The global development of organ transplantation as a type of medical care is inextricably linked to the establishment of neurological criteria

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

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

for declaring human death (brain death). In the early evolutionary period of transplantation, organs were used, mainly kidneys, obtained from donors whose death was ascertained in accordance with the generally accepted criteria of cessation of blood circulation and respiration. As this type of organ donation developed, numerous terms were used in the world literature to designate it, such as ‘asystolic donors’, ‘non-heart beating donors’, ‘donors after cardiac death’, etc. In Russia, there is an established practice of dealing with donors after cardiac death (DCD), but the active development of Russian transplantology in the last 20 years is primarily associated with brain-dead organ donation. However, countries with the most active and advanced organ donation practices have in recent years been successfully dealing with donors who have suffered sudden out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). Previously, this type of donation was considered inaccessible due to the unacceptable warm ischemia time and consequently severe damage to donor organs. Due to the development of new technologies in emergency medical care, it became possible to transport a patient with clinical death that occurred in an out-of-hospital setting, to the hospital, while providing cardiopulmonary resuscitation by means of automatic chest compression and artificial ventilation. The article presents historical aspects of donation after cardiac death, and the most actualized definitions and practices of dealing with such donors.

Keywords: donors with out-of-hospital cardiac arrest, organ preservation methods, perfusion devices.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Первые попытки трансплантации органов от человека к человеку были предприняты в 1930-х годах в Советском Союзе. В период между 1933 и 1939 годами Юрий Вороной выполнил шесть трансплантаций почек от посмертных доноров [1–3]. Французский ученый R. Küss разработал гетеротопическую методику пересадки почки в подвздошные сосуды с уретеронеоцистостомией [4], и в 1951–1952 гг. им было выполнено 8 трансплантаций почек по своей методике. Все ранние попытки трансплантации органов (почек) связаны с их изъятием у умерших лиц после констатации смерти в соответствии с единственными на тот исторический период сердечно-легочными критериями, т. е. прекращением кровообращения и дыхания [3]. Результаты трансплантации были неудовлетворительными ввиду необратимого ишемического повреждения почек, отсутствия возможности подавлять собственную иммунную систему реципиента для предотвращения отторжения. Широкое внедрение трансплантологических программ в клинику происходит после открытия в 1960 г. иммуносупрессивной терапии (азатиоприн) [5], которая в сочетании со стероидными препаратами использовалась при лечении реципиентов [3]. В этот же период возникает новая концепция констатации смерти человека – по неврологическим критериям (смерть головного мозга), после чего в медицине стали говорить о так называемом дуализме констатации смерти, когда наряду с сердечно-легочными критериями приобрели легитимность неврологические признаки (критерии) смерти головного мозга. Очевидно, что состояние смерти головного мозга возникало при инкурабельном отеке мозга у пациентов, находящихся на ИВЛ в условиях отделения интенсивной терапии. В 1960-х годах органы пациентов со смертью

головного мозга стали рассматриваться в качестве возможных объектов трансплантации. В 1963 г. в Брюсселе впервые в мире были пересажены почки от донора со смертью головного мозга [6]. По мере распространения практики работы с донорами со смертью мозга частота использования доноров с остановкой кровообращения прогрессивно снижалась [3], и до настоящего времени донорство органов в условиях смерти головного мозга рассматривается в качестве «золотого стандарта» посмертного донорства органов человека [7].

КЛАССИФИКАЦИЯ ДОНОРОВ ОРГАНОВ С НЕОБРАТИМОЙ ОСТАНОВКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Термин «донор без сердцебиения» (Non-Heart Beating Donation) был принят в 1995 г. на первом международном семинаре по асистолическим донорам в Маастрихт (Нидерланды), в рамках которого была сформирована и представлена первая Маастрихтская классификация асистолических доноров¹ [8]. Маастрихтская классификация выделяет четыре категории и два типа асистолических доноров – неконтролируемые и контролируемые (табл. 1).

«Контролируемость» определяется условиями и локализацией наступления остановки кровообращения. К неконтролируемому типу отнесены те случаи донорства, когда остановка кровообращения наступает внезапно (остро), и смерть наступает либо по прибытии в больницу, либо после безуспешных реанимационных мероприятий. Неконтролируемое донорство органов всегда сопровождается ограниченным временным интервалом возможной работы с донором, определяемым общей продолжительностью тепловой ишемии с учетом времени, затрачиваемого бригадой донорской службы на прибытие к донору.

¹ Далее в тексте для обозначения доноров с остановкой кровообращения будет использован термин «асистолические доноры».

Контролируемое донорство органов осуществляется в условиях, когда остановка кровообращения «ожидается» и специалисты донорской службы поставлены в известность о наличии возможного донора и готовы к началу работы с ним, как, например, в ситуации остановки кровообращения после прекращения интенсивной терапии (withdrawal of treatment) или остановки кровообращения у доноров с констатированной смертью головного мозга [9–12].

Рост числа неконтролируемых асистолических доноров в Европе, а также развитие перфузионных технологий органов привели к необходимости пересмотра Маастрихтской классификации 1995 г. и внесения новых подгрупп доноров в зависимости от места наступления остановки кровообращения (внегоспитальная и госпитальная), а также наличия или отсутствия свидетелей события остановки кровообращения. В 2013 г. на 6-й Международной конференции по донорству после остановки крово-

обращения, состоявшейся в Париже, Маастрихтская классификация была модифицирована (табл. 2) [13].

Доноры с внегоспитальной остановкой кровообращения в соответствии с актуализированной классификацией Maastricht (Paris, 2013) относятся к категории неконтролируемых, IA (внезапная остановка сердечной деятельности во внегоспитальных условиях без попыток сердечно-легочной реанимации), и IIА (внезапная остановка сердечной деятельности во внегоспитальных условиях при неэффективности сердечно-легочной реанимации).

Ранее донорство органов от доноров с внегоспитальной остановкой кровообращения считалось неприемлемым из-за длительных сроков тепловой ишемии, и как следствие, возникающего тяжелого повреждения донорских органов. Однако появление и широкое внедрение механических автоматических устройств для выполнения наружного массажа сердца, а также внедрение протоколов экстракорпоральной оксигенации и методов *ex vivo* перфузии донорских органов позволило уменьшить негативное влияние тепловой ишемии, и появилась возможность работы с данной категорией доноров [14].

Программы неконтролируемого асистолического донорства органов начались в 1980-х годах в Испании и Нидерландах, и позже во Франции – в 2006 г. Асистолическое донорство в Испании до последних лет практически полностью было представлено неконтролируемым типом доноров. Всего в Испании с 2001-го по 2016 г. зарегистрировано 1430 неконтролируемых асистолических доноров, и их число прогрессивно увеличивалось – с 17 в 2001 г. до 138 в 2012 г. С 2012 г. отмечается рост числа контролируемых доноров, и в 2015 г. впервые их ежегодное число

Таблица 1
Маастрихтская классификация асистолических доноров (1995) [8]

**Non-heart-beating donors –
Maastricht classification (1995) [8]**

Категория	Описание	Тип донора
I	Смерть по прибытии в больницу	Неконтролируемый
II	Смерть при неудачной реанимации	Неконтролируемый
III	В ожидании сердечной смерти	Контролируемый
IV	Остановка сердца при смерти мозга	Контролируемый

Таблица 2
Маастрихтская классификация (Париж, 2013) [13]
Maastricht classification (Paris, 2013) [13]

Категория I Неконтролируемые	Найден мертвым IA Вне госпиталя IB В госпитале	Внезапная остановка сердца без попыток реанимации медицинской бригадой
Категория II Неконтролируемые	Есть свидетель остановки кровообращения IIA Вне госпиталя IIB В госпитале	Внезапная остановка сердца с безуспешной реанимацией медицинской бригадой
Категория III (контролируемые)	Прекращение терапии, поддерживающей жизнь пациента в реанимации	Планируемый отказ от терапии, поддерживающей жизнь, ожидаемая остановка сердца*
Категория IV (контролируемые/неконтролируемые)	Остановка сердца во время поддержания жизни ² человека с диагнозом «смерть мозга»	Внезапная остановка сердца после диагноза «смерть мозга» во время обеспечения витальных функций донора, но до эксплантации органов

* – Данная категория относится к лицам, в отношении которых было принято решение отказаться от поддерживающей жизни терапии (withdrawal of treatment).

* – This category mainly refers to the decision to withdraw life-sustaining therapies.

² Подразумевается поддержание витальных функций у человека с диагнозом «смерть головного мозга».

превысило таковое по неконтролируемым донорам, 210 vs 104 [17].

По данным исследования, проведенного в 2011 г. Европейским комитетом по трансплантации органов при Совете Европы [15], из 538 асистолических доноров, зарегистрированных в Европе в 2008 г., 137 (25,5%) были неконтролируемыми донорами (Маастрихт I и II) и 401 (74,5%) – контролируемые (Маастрихт III). Большинство случаев неконтролируемого асистолического донорства зарегистрировано в Испании и Франции [16].

В ретроспективном британском анализе, посвященном изучению исходов лечения пациентов, поступивших с внегоспитальной остановкой кровообращения, показано, что за 11-летний период с 2004-го по 2014 г. на фоне роста количества пациентов с ВГОК отмечается существенное увеличение неконтролируемых доноров среди умерших пациентов – с 3,1 до 10,1%, и к настоящему времени доноры с ВГОК составляют до 25,0% от общего пула эффективных доноров в Великобритании [18].

Большинство публикаций о неконтролируемых донорах не учитывают случаи внегоспитальной остановки кровообращения без свидетелей (до 45,0% всех случаев) [19], что указывает на сохраняющийся значительный потенциал данного вида донорства [9].

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ДОНОРОВ С ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ОСТАНОВКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Наиболее часто учитываются критерии, связанные с возрастом донора, наличием/отсутствием свидетеля остановки кровообращения, длительностью периода no flow (от момента остановки кровообращения до начала СЛР) и периода low flow (от начала СЛР до канюляции и начала перфузии органов). Оста-

новка кровообращения вследствие травматического повреждения с признаками активного кровотечения может рассматриваться как возможное препятствие в работе с неконтролируемыми донорами с учетом гепаринизации, необходимой для обеспечения нормотермической перфузии, однако есть публикации, указывающие на имеющийся опыт проведения перфузии при минимально возможных дозах гепарина и коррекции анемии и гематокрита путем добавления донорской эритроцитарной массы в перфузионный контур [9]. Противопоказания к донорству органов у неконтролируемых доноров стандартные для всех видов донорства органов – злокачественные новообразования, инфекции с гемотрансмиссивным путем передачи, хроническая органная недостаточность (табл. 3).

В 2016 г. В. Domínguez-Gil et al. проанализировали практику неконтролируемого асистолического донорства среди европейских стран – Испании, Франции, Нидерландов и т. д. Результаты показали существующие различия в критериях селекции доноров и нормативно-правовой регуляции [16]. В ретроспективном анализе общенационального испанского регистра внебольничной остановки кровообращения (OHSCAR) исследованы данные об умерших пациентах с ВГОК в Испании за 13 месяцев – с 1 октября 2013 г. по 31 октября 2014 г. Критериями включения для донорства были возраст 16–60 лет, период no flow <15 минут, отсутствие восстановления спонтанного кровообращения. Из 3544 пациентов с ВГОК только 181 (5,1%) соответствовали указанным критериям включения и могли потенциально рассматриваться для донорства. Дополнительная группа из 154 пациентов соответствовала таким критериям включения, как возраст и наличие свидетеля остановки кровообращения, но время периода no flow не было указано.

Таблица 3

Критерии включения/исключения доноров с внегоспитальной остановкой кровообращения [9]

Inclusion and exclusion criteria for OHCA donors [9]

	Критерии
Включения	Нижний возрастной предел – 18 лет (зависит от страны)
	Верхняя возрастная граница – 55–60 лет (зависит от страны)
	Свидетели остановки кровообращения
	Время no flow <30 минут
	Время транспортировки в госпиталь <90 минут от начала СЛР
	Зарегистрирован в реестре в качестве донора органов (если установлено законодательством)
Исключения	Травма, активное кровотечение
	Онкологическое заболевание
	Гемотрансмиссивные инфекции
	Нейродегенеративное заболевание, связанное с инфекционными агентами (прионная болезнь)
	Хронические заболевания печени и почек
	Реципиент трансплантата
	Зарегистрированный отказ от донорства органов

Фактическое число пациентов с ВГОК, ставших донорами, составило 141 (4,0%) [20].

M.J. Reed и S.B. Lua ретроспективно исследовали всех пациентов с ВГОК в регионе Лотиан в Шотландии в период с 1 августа 2008 г. по 30 сентября 2009 г., чтобы выявить пациентов, которые потенциально могли стать донорами с ВГОК [21]. Критериями включения были возраст 16–60 лет, наличие свидетеля остановки кровообращения, прибытие скорой медицинской помощи в течение 15 минут, смерть пациента в отделении неотложной помощи после безуспешной реанимации, время от остановки кровообращения до констатации смерти менее 120 минут, нахождение пациента в донорском регистре, поступление пациентов в отделение неотложной помощи с 9:00 до 17:00 в будние дни. Из 564 пациентов с ВГОК 351 имели свидетелей остановки кровообращения, из них в 224 случаях бригада «скорой помощи» прибыла на место в интервал времени до 15 минут, из них в 93 случаях пациенты поступили в отделение экстренной медицинской помощи стационара в будние дни в установленные рабочие часы, из которых 63 человека умерли, только в 16 случаях возраст умерших находился в диапазоне 16–60 лет, из них у 15 человек смерть наступила в пределах до 120 минут от момента остановки кровообращения, из которых только 9 пациентов имели приемлемые

для донорства медицинские показатели, из которых лишь 4 (0,7%) пациента были зарегистрированы в донорском регистре [21]. Приведенное исследование свидетельствует о важности организационного алгоритма для данного вида донорства, поскольку возможность работы с такими донорами только в рабочие дневные часы значительно ограничивает численность потенциальных доноров. Кроме того, критерии медицинской приемлемости доноров важно периодически пересматривать в сторону возможного расширения с учетом опыта стран, успешных в работе с данным видом доноров.

ЭТАПЫ БАЗОВОГО ПРОТОКОЛА ДЛЯ РАБОТЫ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМИ ДОНОРАМИ

Ряд стран опубликовали действующие протоколы по неконтролируемому асистолическому донорству [9, 16, 22–23].

В соответствии с рисунком можно выделить 5 последовательных этапов непосредственно процесса неконтролируемого донорства и 3 вида конфигурации организационной системы для работы с такими донорами внутри медицинской организации. На каждом из этапов данного вида донорства могут возникать организационные и технические сложности, и для их наилучшего преодоления представлен

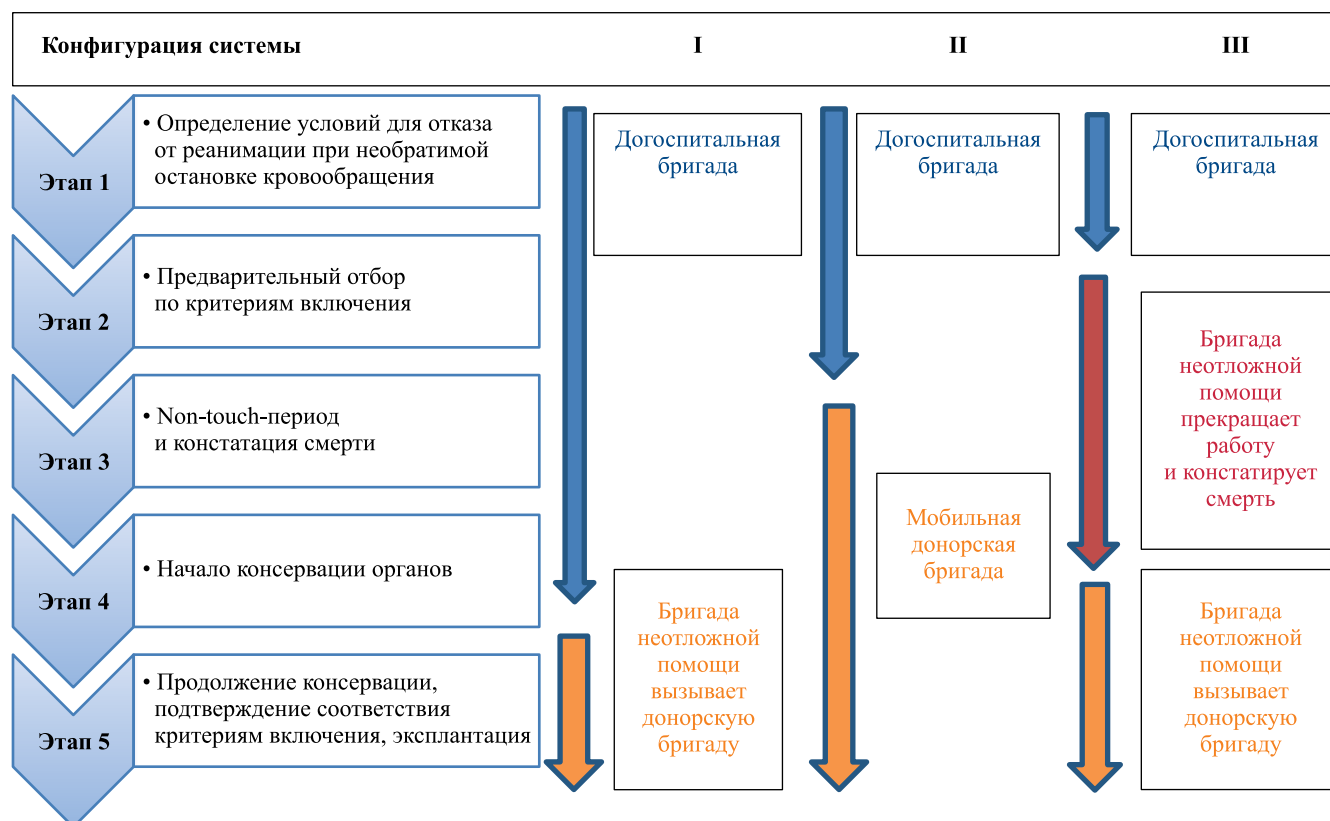


Рис. Этапы базового протокола неконтролируемого донорства (Maastricht I и II) [9]

Fig. Basic protocol steps for uncontrolled DCD (Maastricht I and II) [9]

универсальный протокол работы с неконтролируемыми донорами, адаптированный из публикации Ortega-Deballon et al. [24].

Этап 1. Определение условий для отказа от реанимационных мероприятий или их прекращения в случае безуспешности

Возможность неконтролируемого донорства органов рассматривается только в случае, когда проведение реанимационных мероприятий не показано или когда они проводятся, но не приносят эффекта. Персонал скорой медицинской помощи не выполняет реанимационные мероприятия, когда имеются признаки очевидной смерти человека (декапитация, трупное окоченение и т. д.). Пациенты с признаками очевидной смерти не рассматриваются в качестве неконтролируемых доноров.

Среди пациентов, которым выполняются реанимационные мероприятия, есть ряд тех, у которых остановка кровообращения носит рефрактерный характер, когда неизбежно возникает вопрос о прекращении реанимационных мероприятий ввиду отсутствия эффекта. В большинстве юрисдикций решение о прекращении реанимационных мероприятий принимается врачом, оказывающим медицинскую помощь, на основании действующих национальных рекомендаций [25–27].

Конфигурации организационной системы при работе с неконтролируемыми донорами для обеспечения этапов со 2-го по 4-й

Этапы со 2-го по 4-й, наименования которых представлены на рисунке, рассмотрены в рамках изложения возможных организационных систем, действующих в стационарах, где осуществляется работа с неконтролируемыми донорами органов.

Стремление минимизировать время тепловой ишемии у донора (период между остановкой кровообращения и началом консервации) связано с неблагоприятными результатами трансплантации органов, полученных от доноров с большой продолжительностью времени тепловой ишемии. Вместе с тем данное обстоятельство не должно отражаться на длительности реанимационных мероприятий, выполняемых пациенту. В этой связи чрезвычайно важно задействовать две отдельные медицинские бригады, одну – для выполнения реанимационных мероприятий и их прекращения в случае безуспешности и последующей констатации смерти, другую – для выполнения мероприятий, связанных с донорством органов, приступающую к работе только после констатации смерти пациента реанимационной бригадой [28–29].

Конфигурация системы 1. Единственная догоспитальная бригада для проведения реанимационных мероприятий и обеспечения перехода к консервации органов.

Необходимым условием для данной конфигурации является национальное законодательство о презумпции согласия на посмертное донорство с действующим регистром отказов. Медицинская команда из парамедиков (аналог фельдшера в России) и врачей, прекратив реанимационные мероприятия при их безуспешности и констатировав смерть пациента во внегоспитальных условиях, на этапе транспортировки в госпиталь получает сведения о пациенте из регистра отказов от донорства, связывается с родственниками умершего и инициирует мероприятия по консервации органов [30]. В условиях транспортировки потенциального неконтролируемого донора в стационар догоспитальной бригадой выполняются непрерывный массаж сердца механическим устройством и оксигенация как начальный этап консервации органов, в ряде случаев выполняется канюляция бедренных сосудов для перфузионной консервации, которая продолжается в госпитале [9].

Конфигурация системы 2. Одна догоспитальная бригада для СЛР и мобильная донорская бригада.

В реальной практике редко встречающаяся конфигурация. Нью-Йоркский протокол (2011) упоминается наиболее часто, как базирующийся на данной конфигурации. В течение 2 минут по завершении СЛР догоспитальная медицинская бригада сообщает об этом мобильной донорской бригаде. По опыту Нью-Йорка, парамедицинская бригада вызывала донорскую команду 9 раз, но ни один из умерших пациентов не был зарегистрирован в регистре доноров органов, и только 4 человека соответствовали критериям включения. Ни одной эксплантации органов не было проведено, и программа была прекращена. Главными сложностями рассматриваемой конфигурации являются переход от завершения СЛР к консервации органов во внегоспитальных условиях, когда организационные и технические ресурсы ограничены и медицинский персонал зачастую взаимодействует с родственниками умершего человека, находящимися в сильном эмоциональном напряжении [9, 23, 31].

Конфигурация системы 3. Продолжение догоспитальной СЛР и транспортировка в госпиталь для принятия решения и участия донорской бригады.

Ранее приведена публикация шотландских авторов, в которой представлена данная конфигурация, но оценить ее эффективность сложно, поскольку в соответствии с описанным в публикации опытом работа с донорами велась только в будние дни в стандартные рабочие часы, что значительно ограничивало возможное донорство у лиц, поступающих с внегоспитальной остановкой кровообращения [32].

Специалисты из Питтсбурга представили исследование с использованием рассматриваемой конфигурации. Из 50 пациентов, умерших в скоромощном отделении госпиталя после внегоспитальной остановки кровообращения, удалось идентифицировать 6 возможных доноров, из которых от 2 доноров 4 органа были получены [33].

Обе эти программы были прекращены ввиду неэффективности [9].

Однако такая конфигурация весьма успешно на протяжении многих лет используется в странах с высокими показателями неконтролируемого донорства – Испании, Франции, Италии.

В Москве с началом программы неконтролируемого донорства используется похожая конфигурация, когда в стационаре медицинский персонал шоковой палаты продолжает реанимационные мероприятия, начатые на догоспитальном этапе, в случае их безуспешности констатируется смерть пациента, и трансплантационный координатор осуществляет вызов донорской бригады [14].

Констатация смерти и начало консервации органов у доноров с ВГОК должны выполняться в отделении неотложной помощи [34], что с организационной и этической точек зрения наиболее приемлемо.

Этап 3. Прекращение реанимационных мероприятий, период наблюдения (hands – off time, non-touch period) и констатация смерти

Руководящие принципы ВОЗ, посвященные этапам циркуляторной³ смерти человека, выделяют между прекращением реанимационных мероприятий и констатацией смерти период времени, именуемый «hands – off time, non-touch period», т. е. период воздержания от любых манипуляций и наблюдения за пациентом в течение 2–5 минут после прекращения реанимационного лечения (withdrawal of treatment) или волеизъявления пациента об отказе от проведения реанимационных мероприятий и 7 минут в случае, если СЛР была проведена в полном объеме. Более длительный период наблюдения в случаях с предшествующей СЛР связан с повышенной вероятностью аутореанимации или возобновления спонтанной сердечной активности после прекращения реанимационных мероприятий. В системном обзоре K. Hornby et al. говорится, что возобновление сердечной деятельности у доноров после остановки кровообращения не происходило после 7-минутного non-touch-периода [35].

Включение в стандартизированный протокол работы с неконтролируемыми донорами non-touch-периода разграничивает работу медицинской и донор-

ской бригад, что повышает доверие как к оказанию медицинской помощи, так и к донорскому процессу, делает работу врачей более организованной и комфортной [36].

ВОЗ опубликовала международные рекомендации по определению смерти, включая определения смерти мозга и кардиоциркуляторной смерти [37]. «Смерть мозга» определяется как прекращение неврологической функции, а «кардиоциркуляторная смерть» – как прекращение функции кровообращения.

Определение кардиоциркуляторной смерти, рекомендуемое ВОЗ, на текущем этапе развития медицины звучит следующим образом: «Кардиоциркуляторная смерть – это отсутствие какой-либо функции кровообращения после интервала времени от 2 до 5 минут без какой-либо предшествующей сердечно-легочной реанимации или в течение 7 минут, если ей предшествовала какая-либо сердечно-легочная реанимация» [37].

Минимальный приемлемый стандарт для констатации прекращения циркуляции крови (кровообращения) включает в себя:

- 1) отсутствие пальпируемого пульса;
- 2) отсутствие дыхания;
- 3) отсутствие тонов сердца;
- 4) отсутствие дыхательных усилий или движений грудной клетки;
- 5) отсутствие пульсового давления при неинвазивном измерении артериального давления и любой волны давления при инвазивном измерении артериального давления;
- 6) кома и фиксированные расширенные зрачки;
- 7) электрическая асистолия не требуется (беспульсовая электрическая активность допустима).

Этап 4. Консервация органов донора

Если возможный донор с ВГОК является приемлемым по медицинским параметрам, следующим шагом после констатации смерти является консервация органов для трансплантации. На каком из этапов – догоспитальном или госпитальном – начинать мероприятия по консервации органов, зависит от действующего протокола по работе с донорами с ВГОК. С этической и медицинской точек зрения оптимальным местом начала консервации органов является отделение неотложной помощи стационара, где была констатирована смерть пациента, доставленного с ВГОК. Лучше, если манипуляции, непосредственно связанные с консервацией органов, выполняются донорской бригадой и способ консервации зависит от выбора конкретной донорской программы. Из опыта большинства программ (Испания,

³ Подразумевается смерть человека вследствие остановки кровообращения.

Франция, Нидерланды) следует, что наилучшим способом консервации органов, получаемых от доноров с ВГОК, является региональная нормотермическая перфузия (абдоминальная, торакальная) или общая (торакоабдоминальная), когда после констатации смерти восстанавливается кровообращение в органах посредством экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), для чего у донора канюлируются бедренные (или иные) сосуды и обеспечивается нормотермическое кровообращение в формате вено-артериального ЭКМО [9, 14].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ ДОНОРОВ

Главной проблемой, связанной с трансплантацией почки от неконтролируемых доноров, является высокая частота первичной дисфункции, составляющая 7–8%. Тем не менее показатели 1-летней выживаемости трансплантатов эквивалентны показателям доноров с расширенными критериями, а 10-летняя выживаемость трансплантатов составляет 72–82% в двух одноцентровых исследованиях с самым длительным периодом наблюдения [38].

В исследовании J. Demiselle et al. показано, что отсроченная функция трансплантата чаще встречалась в группе реципиентов, получивших почки от неконтролируемых доноров (66%), но через 3 месяца после трансплантации функция трансплантатов была сопоставима с группой реципиентов, получивших почки от доноров с расширенными критериями. Авторы утверждают, что использование нормотермической региональной перфузии у неконтролируемых доноров снижает риск отсроченной функции трансплантата и отдаленные результаты через 2 года после трансплантации лучше в сравнении с почками от доноров, у которых использовалась холодовая консервация органов *in situ* [39].

В исследовании, проведенном W. Hanf et al., отмечается отсутствие различий по показателю скорости клубочковой фильтрации между трансплантатами от неконтролируемых асистолических доноров и доноров со смертью мозга, имеющих расширенные критерии; гистологическая оценка не выявила различий в отношении интерстициальных повреждений [40].

Таким образом, результаты трансплантации почек от неконтролируемых асистолических доноров сопоставимы с результатами трансплантации от доноров со смертью мозга с расширенными критериями [39], а современные способы консервации, такие как нормотермическая региональная перфузия (*in situ*) и машинная перфузия (*ex vivo*), способствуют достижению данных результатов.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ОТ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ ДОНОРОВ

В мировой практике трансплантации печени от неконтролируемых доноров выполняются, хотя результаты менее благоприятны, чем при трансплантации почки. В исследовании Fondevila et al. [41] из 400 потенциальных неконтролируемых асистолических доноров в Испании было выполнено 34 (9%) трансплантации печени, при этом 236 (59%) и 130 (32%) донорских трансплантатов печени были признаны не пригодными для трансплантации по абсолютным и относительным противопоказаниям соответственно. Годовая выживаемость реципиентов составила 82%, а выживаемость трансплантата – 70% при медиане наблюдения 24 месяца. В проспективном исследовании с участием 60 взрослых реципиентов печени, 20 из которых получили печень от доноров с необратимой остановкой кровообращения (Маастрихт II) и 40 от доноров со смертью мозга [42], было выявлено, что частота развития первичной дисфункции трансплантата составила 10% (n = 2) и 2,5% (n = 1) соответственно. Годовая кумулятивная выживаемость пациентов составила 85,5% у реципиентов, получивших трансплантаты печени от неконтролируемых доноров, и 87,5% – от доноров со смертью мозга (p = 0,768).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Донорство органов после внегоспитальной остановки кровообращения, впервые ставшее возможным в 1986 г. с началом соответствующей практики в Барселоне (Испания), не утратило своей актуальности и сегодня. Смертность от остановки кровообращения, наступившей вне госпиталя, продолжает оставаться высокой, достигая 90,0%, при этом для спасения таких пациентов используются самые прогрессивные способы восстановления кровообращения, включая устройства для наружной компрессии грудной клетки и ЭКМО. При безуспешности реанимационных мероприятий эти же медицинские устройства позволяют восстановить кровоток в органах и впоследствии использовать органы для трансплантации. Дополнительная перфузия органов, полученных от неконтролируемых доноров с внегоспитальной остановкой кровообращения, но уже выполняемая в условиях *ex vivo* на специальных устройствах, позволяет произвести объективную оценку пригодности органов для трансплантации и выполнить коррекцию ишемических повреждений, полученных в процессе умирания.

Вне всякого сомнения, данный вид донорства чрезвычайно актуален для России. Крупные российские мегаполисы имеют хорошо оснащенную и организованную систему скорой медицинской помощи (СМП). Бригады СМП незамедлительно выезжают к

пациентам с внегоспитальной остановкой кровообращения и в условиях непрерывной работы устройства для наружного массажа сердца и искусственной вентиляции доставляют пациентов в стационар, где реанимационные и иные медицинские мероприятия, направленные на спасение жизни пациента, продолжаются. В случае безуспешности комплекса реанимационных мероприятий необходимо обеспечить возможность перехода к процессу донорства органов для трансплантации.

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Voronoy Y. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicacion por el sublimado y sobre la transplantacion del rinon cadaverico como metodo de tratamiento de lo anuria consecutiva aquella intoxicacion. *El Siglo Med.* 1936; (97): 296.
- Matevossian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J et al. Surgeon Yuriy Voronoy (1895–1961) – a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int.* 2009; 22 (12): 1132.
- Langer RM. Donation after cardiac death – From then to now. *Transplantation Reports.* 2023; 8 (1): 2451–2495.
- Küss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe de rein chez l'homme. *Mem Acad Chir (France).* 1951; 77 (22–24): 755–764.
- Calne RY. The rejection of renal homograft inhibiton in dogs by 6-mercaptopurine *Lancet.* 1960; 1 (7121): 417–418.
- Machado C. The first organ transplant from a brain-dead donor. *Neurology.* 2005; 64: 1938–1942.
- Beecher HK. After the definition of irreversible coma. *N Engl J Med.* 1969; 281: 1070–1071.
- Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995; 27: 2893–2894.
- Morrison LJ, Sandroni C, Grunau B, Parr M, Macneil F, Perkins GD et al. Organ Donation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation.* 2023; 190: 109864.
- Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth.* 2012; 108 (1): 108–121.
- Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Proccaccio F, Immer F et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int.* 2020; 33 (1): 76–88.
- Coll E, Miñambres E, Sánchez-Fructuoso A, Fondévila C, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Domínguez-Gil B. Uncontrolled donation after circulatory death: a unique opportunity. *Transplantation.* 2020; 104: 1542–1552.
- Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int.* 2016; 29 (7): 749–759.
- Шабунин АВ, Минина МГ, Дроздов ПА, Милосердов ИА, Сайдулаев ДА, Севостьянов ВМ, Тенчурина ЭА. Комплексное использование перфузионных технологий при трансплантации почек от донора с внегоспитальной остановкой кровообращения (клинический случай). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 113–121. *Shabunin AV, Minina MG, Drozdov PA, Miloserdov IA, Saydulaev DA, Sevostyanov VM, Tenchurina EA.* Complex use of perfusion techniques in kidney transplantation from a donor with out-of-hospital cardiac arrest (clinical case). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (3): 113–121.
- Domínguez-Gil B, Delmonico FL, Shaheen FA, Mate sanz R, O'Connor K, Minina M et al. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transpl Int.* 2011; 24: 373–378.
- Domínguez-Gil B, Duranteau J, Mateos A, Núñez JR, Cheisson G, Corral E et al. Uncontrolled donation after circulatory death: European practices and recommendations for the development and optimization of an effective programme. *Transpl Int.* 2016; 29 (8): 842–859.
- Miñambres E, Rubio JJ, Coll E, Domínguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018; 23: 120–129.
- Nolan JP, Ferrando P, Soar J, Bengner J, Thomas M, Harrison DA, Perkins GD. Increasing survival after admission to UK critical care units following cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 219.
- Buick JE, Drennan IR, Scales DC, Brooks SC, Byers A, Cheskes S et al. Improving temporal trends in survival and neurological outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018; 11 (1): e003561.
- Navalpotro-Pascual JM, Echarri-Sucunza A, Mateos-Rodríguez A, Peinado-Vallejo F, Del Valle PF, Alonso-Moreno D et al. Uncontrolled donation programs after out-of-hospital cardiac arrest: an estimation of potential donors. *Resuscitation.* 2018; 122: 87–91.
- Reed MJ, Lua SB. Uncontrolled organ donation after circulatory death: potential donors in the emergency department. *Emerg Med J.* 2014; 31 (9): 741–744.
- Molina M, Domínguez-Gil B, Pérez-Villares JM, Andrés A. Uncontrolled donation after circulatory death: Ethics of implementation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019; 24: 358–363.
- Wall SP, Kaufman BJ, Gilbert AJ, Yushkov Y, Goldstein M, Rivera JE et al. Derivation of the uncontrolled donation after circulatory determination of death protocol for New York City. *Am J Transplant.* 2011; 11 (7): 1417–1426.
- Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD. Protocols for uncontrolled donation after circulatory death: a systematic review of international guidelines, practices and transplant outcomes. *Crit Care.* 2015; 19 (1): 268.

25. Morrison LJ, Visentin LM, Kiss A, Theriault R, Eby D, Vermeulen M et al. Validation of a rule for termination of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2006; 355 (5): 478–487.
26. Morrison LJ, Eby D, Veigas PV, Zhan C, Kiss A, Arcieri V et al. Implementation trial of the basic life support termination of resuscitation rule: reducing the transport of futile out-of-hospital cardiac arrests. *Resuscitation*. 2014; 85 (4): 486–491.
27. Morrison LJ, Verbeek PR, Zhan C, Kiss A, Allan KS. Validation of a universal prehospital termination of resuscitation clinical prediction rule for advanced and basic life support providers. *Resuscitation*. 2009; 80: 324–328.
28. DuBois JM, Waterman AD, Iltis A, Anderson J. Is rapid organ recovery a good idea? An exploratory study of the public's knowledge and attitudes. *Am J Transplant*. 2009; 9 (10): 2392–2399.
29. Childress JF. Organ donation after circulatory determination of death: lessons and unresolved controversies. *J Law Med Ethics*. 2008; 36: 766–771.
30. Libby C, Skinner RB, Rawal AR. EMS Termination of Resuscitation and Pronouncement of Death. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2022 Oct 17. PMID: 31082157.
31. Wall SP, Kaufman BJ, Williams N, Norman EM, Gilbert AJ, Munjal KG et al. Lesson from the New York City out-of-hospital uncontrolled donation after circulatory determination of death program. *Ann Emerg Med*. 2016; 67 (4): 531–537.
32. Reed MJ, Currie I, Forsythe J, Young I, Stirling J, Logan L et al. Lessons from a pilot for uncontrolled donation after circulatory death in the ed in the UK. *Emerg Med J*. 2020; 37 (3): 155–161.
33. DeVita MA, Callaway CW, Pacella C, Brooks MM, Lutz J, Stuart S. Experience with a new process – condition t – for uncontrolled donation after circulatory determination of death in a university emergency department. *Prog Transplant*. 2016; 26 (1): 21–27.
34. Dalle Ave AL, Bernat JL. Uncontrolled donation after circulatory determination of death: a systematic ethical analysis. *J Intensive Care Med*. 2018; 33: 624–634.
35. Hornby K, Hornby L, Shemie SD. A systematic review of autoresuscitation after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010; 38: 1246–1253.
36. Rodriguez-Arias D, Ortega-Deballon I, Smith MJ, Youngner SJ. Casting light and doubt on uncontrolled DCDD protocols. *Hastings Cent Rep*. 2013; 43: 27–30.
37. Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K et al. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (6): 788–797.
38. Summers DM, Pettigrew GJ. Kidney transplantation following uncontrolled donation after circulatory death. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2020; 25 (2): 144–150.
39. Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legeard E, Dubé L, Templier F et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transpl Int*. 2016; 29 (4): 432–442.
40. Hanf W, Coda R, Meas-Yedid V, Berthiller J, Buron F, Chauvet C et al. Kidney graft outcome and quality (after transplantation) from uncontrolled deceased donors after cardiac arrest. *Am J Transplant*. 2012; 12 (6): 1541–1550.
41. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012; 12 (1): 162–170.
42. Jiménez-Galanes S, Meneu-Díaz MJ, Elola-Olaso AM, Pérez-Saborido B, Yiliam FS, Calvo AG et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl*. 2009; 15 (9): 1110–1118.

Статья поступила в редакцию 30.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 30.11.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-140-148

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕТОДИКИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕВОГО ЛЕГКОГО НА МОДЕЛИ КРОЛИКА

*В.К. Богданов, И.В. Пашков, Я.С. Якунин, Е.А. Стаханова, А.З. оглы Гулуев,
А.П. Кулешов, О.Ю. Есипова, Н.В. Грудинин*

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

Цель: разработка, освоение и оценка эффективности методики трансплантации изолированного легкого на животной модели кролика с использованием для фармакохолодовой консервации раствора Перфадекс плюс®. **Материалы и методы.** В данном исследовании использовались кролики породы Шотландский великан ($n = 20$), которые были поделены на две группы: доноров и реципиентов. Донорские легкие консервировались раствором Перфадекс плюс® и хранились 6 часов при температуре 4 °C. Животным-реципиентам выполнялась унилатеральная ортотопическая трансплантация левого легкого. Период послеоперационного наблюдения составлял 24 часа. В ходе наблюдения осуществлялся лабораторно-инструментальный контроль с оценкой газового состава крови, уровня лактата, параметров ИВЛ, показателей центральной гемодинамики. Дважды выполнялся рентген грудной клетки в прямой проекции, а по завершении наблюдения отбирался материал для гистологического исследования. **Результаты.** В результате проведенной работы были получены высокие показатели индекса оксигенации в посттрансплантационном периоде (>350 при $p < 0,023$), а также физиологические показатели лактата ($3 \pm 0,3$ ммоль/л при $p < 0,002$) и пикового давления на вдохе (15 ± 1 см вод. ст., $p < 0,001$). По данным рентгенологических исследований было получено отсутствие рентгенологических признаков выраженной первичной дисфункции трансплантата во всех случаях (среднее значение RALE score 1), что подтверждалось результатами гистологических исследований. **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют возможность проведения трансплантации левого легкого кролику, состоятельность и эффективность методики трансплантации легкого на биологической модели кролика с использованием раствора Перфадекс плюс® с достижением удовлетворительных параметров газообмена, вентиляции и метаболизма.

Ключевые слова: трансплантология, трансплантация легких, модель трансплантации легких у кроликов, консервирующий раствор, фармакохолодовая консервация.

DEVELOPMENT OF AN EXPERIMENTAL TECHNIQUE FOR ORTHOTOPIC LEFT LUNG TRANSPLANTATION IN A RABBIT MODEL

*V.K. Bogdanov, I.V. Pashkov, Ya.S. Yakunin, E.A. Stakhanova, A.Z. Guluev, A.P. Kuleshov,
O.Yu. Esipova, N.V. Grudinin*

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

Objective: to develop, master and evaluate the efficiency of an isolated lung transplantation (LT) technique on a rabbit animal model using Perfadex Plus® solution for cold static storage. **Materials and methods.** Scottish Giant rabbits ($n = 20$) were used in this study and divided into two groups: donors and recipients. Donor lungs were preserved with Perfadex Plus® solution and stored for 6 hours at 4 °C. Recipient animals underwent unilateral orthotopic left LT. The postoperative follow-up period was 24 hours. Laboratory and instrumental control

Для корреспонденции: Богданов Владимир Константинович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

Corresponding author: Vladimir Bogdanov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

with assessment of blood gas composition, lactate level, ventilation parameters, and central hemodynamic parameters, was performed during the follow-up. Chest X-ray in direct projection was performed twice, and at the end of follow-up, material was taken for histologic examination. **Results.** We obtained a high oxygenation index in the post-transplant period (>350 at $p < 0.023$), as well as physiological indicators of lactate (3 ± 0.3 mmol/L at $p < 0.002$) and peak inspiratory pressure (15 ± 1 cmH₂O, $p < 0.001$). Radiological examination showed no radiological signs of severe primary graft dysfunction in all cases (mean RALE score 1), which was confirmed by histological studies. **Conclusion.** Left LT in rabbits is possible, the LT technique on a biological rabbit model using Perfadex Plus® solution is valid and efficient with the achievement of satisfactory gas exchange, ventilation and metabolism parameters.

Keywords: transplantology, lung transplantation, rabbit lung transplantation model, preservative solution, cold static storage.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует ряд нерешенных проблем в работе направления трансплантации и перфузии донорских легких – ишемически-реперфузионное повреждение, отсутствие высокоэффективной антиоксидантной защиты, отсутствие дешевой и легко воспроизводимой экспериментальной модели для научных исследований, результаты которых можно экстраполировать на человека [1–3]. Животные являются предпочтительной экспериментальной моделью для исследования дыхательной системы, аналогичной человеческой. Выбор оптимальной животной модели очень важен и должен иметь способность дыхательной системы патофизиологически реагировать на стрессовые условия, а реакция должна быть близка к ответу дыхательной системы человека на аналогичные триггеры, и как следствие, животная модель должна имитировать состояние легких человека в ответ на травму и хирургическое вмешательство на клиническом, биологическом, физиологическом и патологическом уровнях [4–6].

Безусловно, для имитации патофизиологии трансплантации легких предпочтительнее является экспериментальная модель крупных животных, поскольку структурно-функциональные особенности и анатомические характеристики близки к человеческим. Однако сложность содержания, высокая стоимость одного исследования и видовая специфичность каждого крупного животного – собаки, свиньи и овцы – диктуют необходимость поиска оптимального животного. Экспериментальные животные – кролики, основываясь на данных международной литературы, филогенетически близки к крупным млекопитающим [7, 8]. Иммунологическая реакция на аллотрансплантацию солидных органов у этих животных близка по специфичности к аналогичным проявлениям у человека. Не менее значимым аспектом при выборе животной модели трансплантации легких является возможность обеспечения адекватного мониторинга витальных функций в период наблюдения, а также потенциальный объем крови для проведения гематологических исследований [9].

Поэтому нами была проведена работа, направленная на создание воспроизводимой модели ортотопической левосторонней трансплантации донорского легкого у кроликов. В данном исследовании описываются особенности анестезиологического обеспечения и хирургической техники работы как на доноре, так и на реципиенте, демонстрируется состоятельность методики в целом.

Цель настоящего исследования: разработка и оптимизация ортотопической трансплантации левого донорского легкого на экспериментальной модели кролика для оценки воспроизводимости животной модели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы самцы кроликов породы «шотландский великан» массой 4,5–5 килограммов. Животные были разделены на 2 группы: доноры ($n = 10$) и реципиенты ($n = 10$). Программа экспериментальной работы была одобрена комитетом по биологической безопасности и биоэтике ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Работы проводились с соблюдением правил Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU.

Дизайн эксперимента включал в себя эксплантацию донорских легких, статическое гипотермическое хранение в течение 6 часов и процедуру ортотопической левосторонней трансплантации легкого. Период наблюдения с целью оценки степени ишемически-реперфузионного повреждения и эффективности консервирующих свойств опытного раствора составлял 24 часа. По завершении эксперимента животное выводилось из эксперимента посредством обескровливания.

Процедура эксплантации донорских легких

В рамках предоперационной подготовки седацию проводили раствором золезепама (Золетил 100, Virbac, Франция) в дозе 50 мг подкожно. В условиях асептики и антисептики выполняли установку внутривенного катетера Vasofix Certo 22 G (BBraun,

Германия) в краевую вену уха, катетер фиксировался пластырем. В качестве премедикации использовали внутривенное введение атропина 0,3 мг и дексаметазона 2 мг. Наркотизацию донора проводили раствором золезепама 10 мг/кг, пропофола (Fresenius Kabi, Германия) в дозе 25 мг с последующей комбинацией ингаляционным анестетиком изофлуран (Baxter, США) 1,5% об. Интубацию трахеи выполняли посредством прямой ларингоскопии интубационной трубкой № 4 с раздуваемой манжетой. После верификации корректной интубации вводили раствор рокурония бромид (Fresenius Kabi, Германия) в расчетной дозе 10 мг.

Искусственную вентиляцию проводили наркозно-дыхательным аппаратом WATO EX-65 Pro vet (Mindray, Китай) в режиме с контролем по объему (VCV, volume control ventilation) с параметрами: объем вентиляции (V) – 50 мл, частота дыхательных движений (ЧДД) – 35/мин, пиковое давление на вдохе (P_{peak}) – 17 см вод. ст., положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) – 3 см вод. ст., соотношение вдох : выдох (I : E) – 1 : 1, фракция кислорода на вдохе (FiO_2) – 0,6, давление углекислого газа на выдохе ($EtCO_2$) – 40 мм рт. ст. Мониторинг витальных функций осуществляли аппаратом ePM 12M Vet (Mindray, Китай) со средними показателями частоты сердечных сокращений 170 уд/мин, SpO_2 – 98, неинвазивное артериальное давление (ниАД) – 90/45 мм рт. ст. С целью анальгезии использовали трамадол («Трамвет», Россия) внутривенно 25 мг. Поддержание гемодинамики обеспечивали внутривенным введением раствора калия и магния аспарагината («Панангин», Gedeon Richter, Венгрия) 10 мл/ч и норэпинефрина 100 нг/кг через шприц-дозатор.

Хирургический доступ выполняли посредством срединной стернотомии. После достижения гемостаза и мобилизации ствола легочной артерии внутривенно вводили раствор гепарина натрия 5000 ЕД с временем экспозиции 3 минуты, с последующим селективным введением раствора алпростадил («Вазапостан», IDT BIOLOGIKA, Германия) в дозе 10 мкг. Легочную артерию канюлировали внутривенным катетером 14 G и инициировали антеградную пневмоплегия раствором Перфадекс плюс® температурой 4 °C и объемом 60 мл через шприц-дозатор со скоростью 500 мл/ч и временем экспозиции 7–8 минут. Параметры ИВЛ изменяли: V – 25 мл, ЧДД – 20/мин, P_{peak} – 11 см вод. ст., РЕЕР – 5 см вод. ст., I : E = 1 : 1. По окончании перфузии консервирующего раствора в первую очередь удаляли сердце, пересекали легочные связки. Трахея мобилизовалась на всем протяжении, после чего на высоте вдоха перевязывалась шелковой лигатурой и пересекалась. По завершении эксплантации легкие помещались в стерильный пакет с последующим статическим

гипотермическим хранением в термоконтейнере в течение 6 ч до момента имплантации реципиенту.

Процедура ортотопической левосторонней трансплантации легкого

Анестезиологическое обеспечение животного-реципиента отличалось от донорского этапа тем, что в краевую вену уха устанавливали внутривенный катетер Certofix Mono Paed S110 22 G (BBraun, Германия) и в срединную артерию уха имплантировался катетер СК-FLON 26 G (Индия) с целью инвазивного мониторинга артериального давления. После наркотизации реципиента и обеспечения мониторинга витальных функций животное укладывали на правый бок, операционное поле обрабатывали раствором антисептика и изолировали стерильным операционным бельем.

Хирургический доступ осуществляли посредством левосторонней торакотомии в 4-м межреберье с резекцией 5-го ребра. Края раны расширяли ретрактором, после достижения гемостаза приступали к мобилизации элементов корня левого легкого. Тупым и острым способом выделяли из окружающих тканей легочную артерию, главный бронх и по отдельности легочные вены. После выделения всех сосудистых структур легочную артерию, верхнюю и нижнюю легочные вены перевязывали. В последнюю очередь перевязывали и пересекали левый главный бронх с отступом на 0,5 см от бифуркации трахеи (рис. 1).

По завершении пневмонэктомии вводили раствор гепарина натрия в дозе 150 мг и инициировали однологичную вентиляцию с параметрами: V – 25 мл, ЧДД – 55/мин, P_{peak} – 16 см вод. ст., РЕЕР – 5 см вод. ст., I : E = 1 : 1, FiO_2 – 0,8, $EtCO_2$ – 36 мм рт. ст. Спустя 90 минут после начала анестезии внутривенно вводили 30 мг золезепама и 25 мг трамадола. Седация на протяжении всей операции проводилась изофлураном 1,0 об.%. Поддержание гемодинамики обеспечивалось внутривенным введением растворов калия и магния аспарагината 5–10 мл/ч и норэпинефрином 100–460 нг/кг. Каждые 30 минут выполняли исследование газового и электролитного состава крови на аппарате EDAN Blood Gas Analyzer (Edan Instruments, Китай), пробы отбирали из катетера в артерии уха. Коррекцию электролитных и метаболических нарушений проводили симптоматически.

С целью удобства наложения зажима на левое предсердие перикард вскрывали в поперечном направлении от устьев легочных вен. Далее накладывали сосудистый зажим на легочную артерию и левый главный бронх. С целью избежать перекручивания сосудистых анастомозов в первую очередь накладывали бронхиальный анастомоз. Бронхиальный анастомоз формировали непрерывным обвивным швом

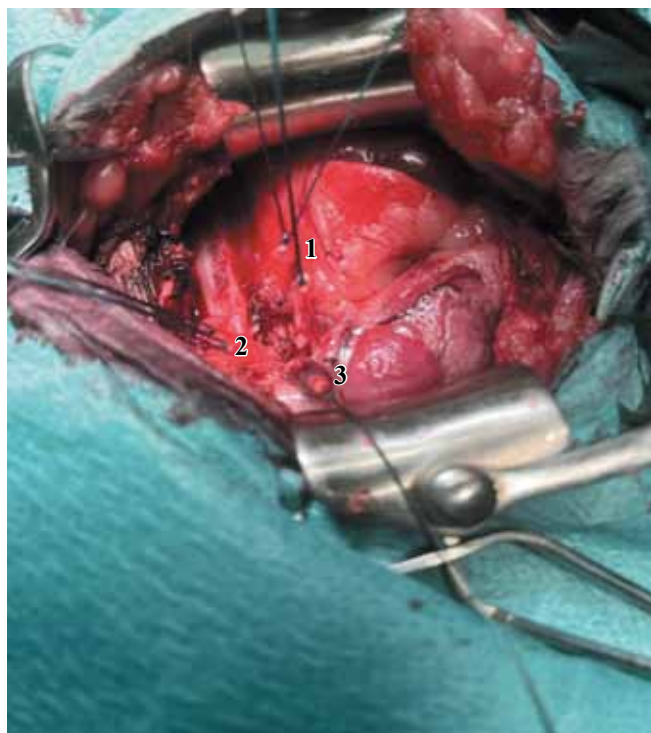


Рис. 1. Состояние после пневмонэктомии левого легкого: 1 – легочная вена; 2 – легочная артерия; 3 – главный бронх

Fig. 1. Condition after pneumonectomy of the left lung: 1 – pulmonary vein; 2 – pulmonary artery; 3 – main bronchus

нитью PDS 6/0. Анастомоз легочной артерии выполняли непрерывным обвивным швом нитью Prolene 8/0. В последнюю очередь приступали к предсердному анастомозу. На легочные вены накладывали сосудистый зажим Сатинского с максимальным захватом свободной стенки левого предсердия. Легочные вены пересекались, и угловыми сосудистыми ножницами формировали единую манжету левого предсердия, анастомоз накладывали нитью Prolene 7/0. По завершении формирования анастомозов приступали к реперфузии трансплантата. После имплантации донорского легкого перед пуском кровотока внутривенно вводили метилпреднизолон (Pfizer, Бельгия) в дозе 50 мг. Возобновлялась вентиляция, первым снимали зажим с легочных вен, тем самым инициировали ретроградную перфузию, после заполнения трансплантата и появления крови из незавязанной линии швов на легочной артерии, шов завязывали. Далее снимали зажим с легочной артерии, тем самым полностью возобновляли кровоток в трансплантате. Маневр рекрутмента проводился автоматически с $P_{\text{peak}} = 30$ см вод. ст.

Рентгенологическое исследование

При рентгенологическом исследовании выполняли снимок грудной клетки в прямой проекции. С целью оценки тяжести ишемически-реперфузи-

онных поражений была принята шкала RALE (the radiographic assessment of lung edema, рентгенографическая оценка отека легких) [10]. Особенностью данной методики измерения степени тяжести поражения легких является ее универсальность и простота, а также валидность применения на животных. Так как выполнялась трансплантация только левого легкого, то и оценка по шкале RALE проводилась унилатерально. Легкое было визуально разделено на два квадранта, а каждому квадранту был присвоен балл консолидации от 0 до 4 для количественной оценки степени альвеолярных помутнений на основе процента квадранта с помутнениями, показатель плотности от 1 до 3 для количественной оценки общей плотности альвеолярных помутнений, за исключением случаев, когда балл консолидации для этого квадранта был равен 0. В связи с тем что консолидация – процесс, требующий более 24 часов наблюдения, а его оценка затруднительна при коротких сроках наблюдения, его значение условно принималось за 1.

Расчет поражения левого легкого проводили по формуле: балл при оценке консолидации верхней доли $\times$ балл при оценке плотности верхней доли = Q_1 ; балл при оценке консолидации нижней доли $\times$ балл при оценке плотности нижней доли = Q_2 ; $Q_1 + Q_2$ = общий балл шкалы RALE (total RALE score).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения трех и более связанных групп по нормальному распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t -критерия Стьюдента с поправкой Холма. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика газового состава и лактата крови, показателей пикового давления на входе животных-реципиентов

Основными исследуемыми параметрами при трансплантации левого легкого являлись пиковое давление в дыхательных путях животного-реципиента (рис. 3), концентрация лактата (рис. 4), а так-

же расчетный показатель – индекс отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в артериальной крови из артериального катетера (рис. 2). Во всех исследуемых случаях отмечалась удовлетворительная функция трансплантата при контрольной оценке показателей газового состава, пикового давления в дыхательных путях и лактата непосредственно из легочной вены.

При исследовании индекса оксигенации отмечалось умеренное снижение показателей во всех случаях после имплантации и через 1 час и отражено значением 345 ± 32 (от 283 до 385). После реперфузии трансплантата и в конце 24 часов наблюдения показатели индекса оксигенации более 350 наблюдались в пяти случаях ($n = 5$). Однако при оценке статистической совокупности отмечались высокие средние значения показателей индекса оксигенации по прошествии трех часов наблюдения.

Динамика изменения пикового давления на вдохе являлась значимым показателем для оценки функционального статуса донорского легкого с учетом того, что параметры ИВЛ подбирались индивидуально. В исходе наблюдения при оценке статистической совокупности отмечались низкие значения данного показателя: 15 ± 1 (от 14 до 16) см вод. ст., что свидетельствовало о сохранной функции трансплантата и отсутствии выраженного интерстициального отека.

Динамика показателей лактата являлась отражением интенсивности ишемически-реперфузионного повреждения после трансплантации, а также коррект-

ности проводимой ИВЛ и адекватного согревания животного. При оценке статистической совокупности отмечалось, что лишь в двух случаях концентрация лактата превысила значение в 8 ммоль/л, однако в исходе периода наблюдения концентрация лактата в крови оставалась на физиологическом уровне – $3 \pm 0,3$ ммоль/л.

Результаты проведенного исследования газовых показателей, пикового давления в дыхательных путях на вдохе и значений лактата после трансплантации в 10 временных точках свидетельствовали об эффективном газотранспорте и удовлетворительном функциональном статусе донорских легких во всех случаях.

Рентгенологические исследования

Рентгенологическое исследование проводилось дважды в течение периода наблюдения во всех случаях. Результаты рентгенологических исследований представлены в таблице.

По данным рентгенологических исследований, во всех случаях трансплантаты легких имели признаки первичной дисфункции трансплантата. Однако в конце периода наблюдения во всех случаях отмечался регресс значительных признаков ишемически-реперфузионного повреждения.

Стоит отметить, что, по данным литературы, это первый опыт применения шкалы RALE для оценки тяжести повреждения донорского легкого в экспе-

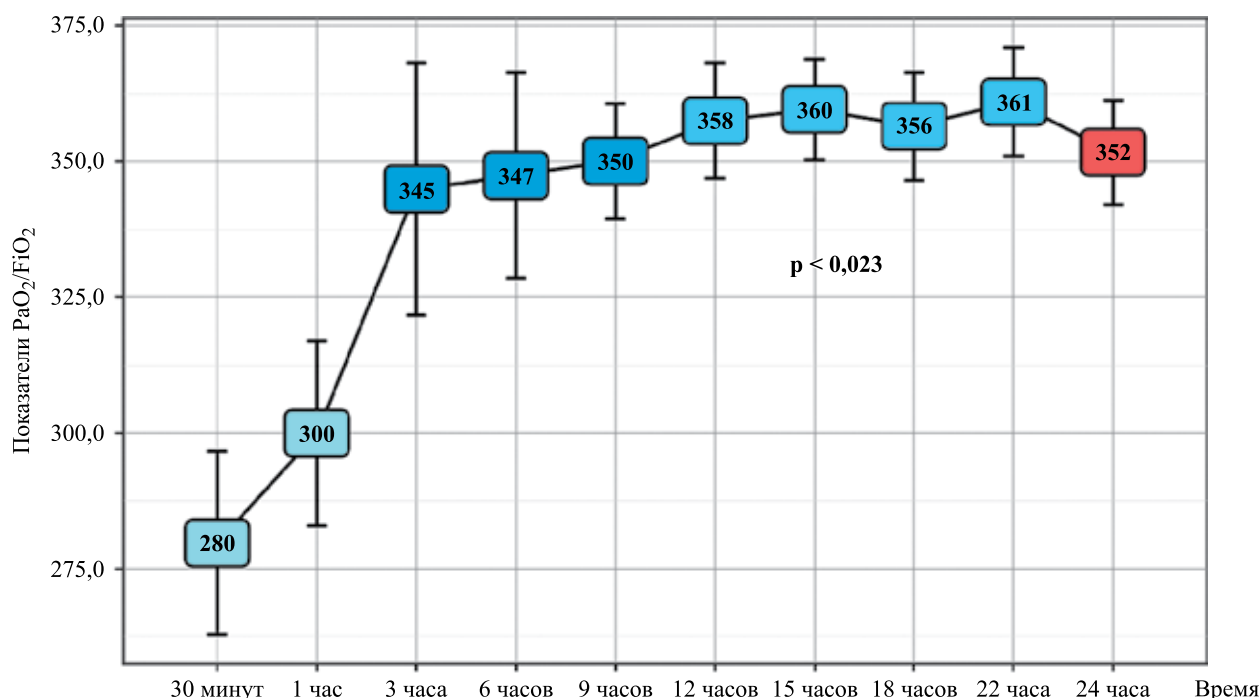


Рис. 2. Динамика индекса оксигенации после трансплантации левого легкого. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения, p – статистическая значимость

Fig. 2. Dynamics of oxygenation index after left lung transplantation. The graph shows mean values, vertical lines indicate standard deviations, p is statistical significance

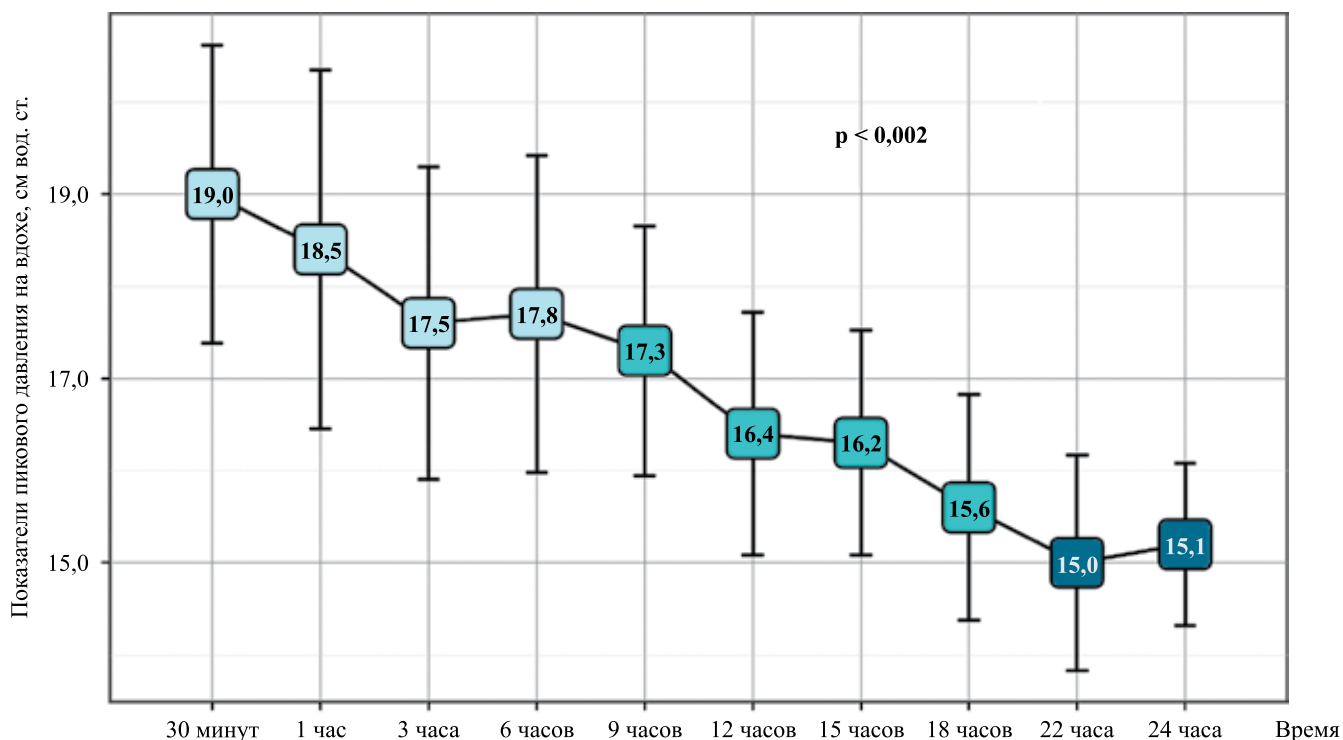


Рис. 3. Динамика изменения пикового давления на вдохе после трансплантации левого легкого. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения, p – статистическая значимость

Fig. 3. Dynamics of changes in peak inspiratory pressure after left lung transplantation. The graph shows mean values, vertical lines indicate standard deviations, p is statistical significance

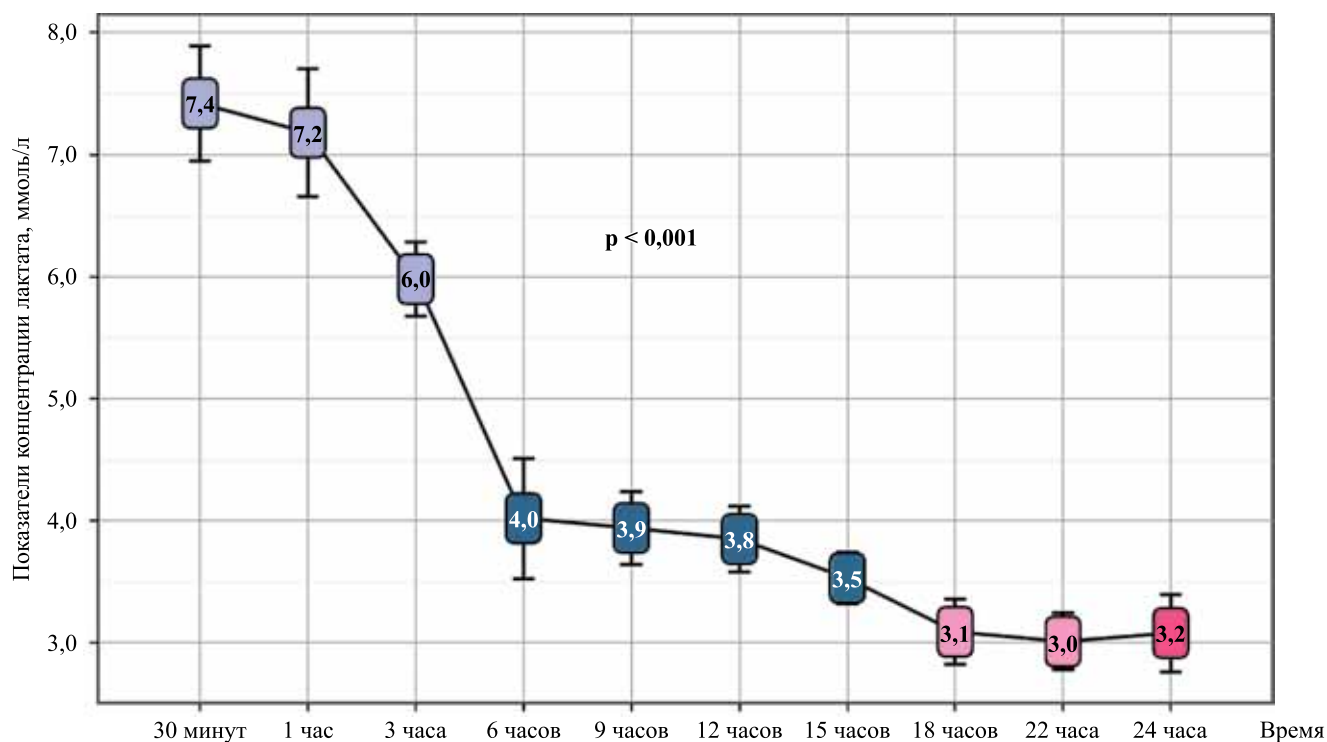


Рис. 4. Динамика изменения концентрации лактата в артериальной крови после трансплантации левого легкого. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения, p – статистическая значимость

Fig. 4. Dynamics of changes in arterial blood lactate levels after left lung transplantation. The graph shows mean values, vertical lines indicate standard deviations, p is statistical significance

рименте у кроликов, что предполагает возможность снижения достоверности оценки ишемически-реперфузионных повреждений при исследовании и описании рентгенограммы.

Гистологические исследования после трансплантации

Оценка гистологических образцов проводилась при увеличении $\times 100$ (рис. 5, а) и $\times 200$ (рис. 5, б) по всей площади образца в каждом случае.

При морфологическом исследовании спустя 24 часа после имплантации донорского легкого не было выявлено разницы в микроструктуре легочной паренхимы в сравниваемых образцах. Так, во всех случаях отмечались сохранение архитектоники легочной паренхимы, целостность альвеолокапиллярной мембраны, умеренные явления интерстициального отека, сохранность функциональных

структур, отсутствие диссеминированных участков кровоизлияний.

ОБСУЖДЕНИЕ

Процедура трансплантации легких имеет продолжительную историю. Еще в прошлом веке предпринимались попытки трансплантации легких советским ученым Владимиром Демиховым в эксперименте на собаках, немалый вклад в развитие данного направления внес французский исследователь и хирург Алексис Каррель, обеспечивший становление базовых принципов методики. Примечательно то, что каждый ученый в мировой истории с большим уважением занимался научным поиском в экспериментальных исследованиях на животных [11]. Именно исследования на животных позволяют с большой точностью и выдающейся результативностью приобретать опыт и знания для реализации их в клинической практике. Необходимость поиска универсальной животной

Таблица

Динамика рентгенологической картины после трансплантации левого легкого

Dynamics of the radiologic picture after left lung transplantation

Реципиент	RALE Score после трансплантации	RALE Score спустя 24 часа после трансплантации
1	2	1
2	1	1
3	1	1
4	2	2
5	2	2
6	1	1
7	2	1
8	2	1
9	2	2
10	1	1

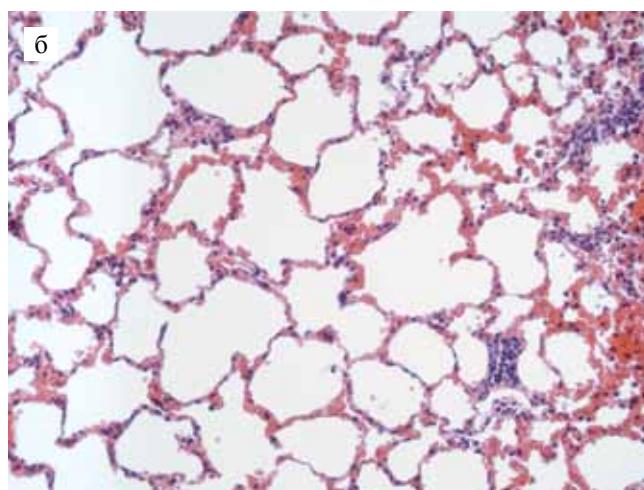
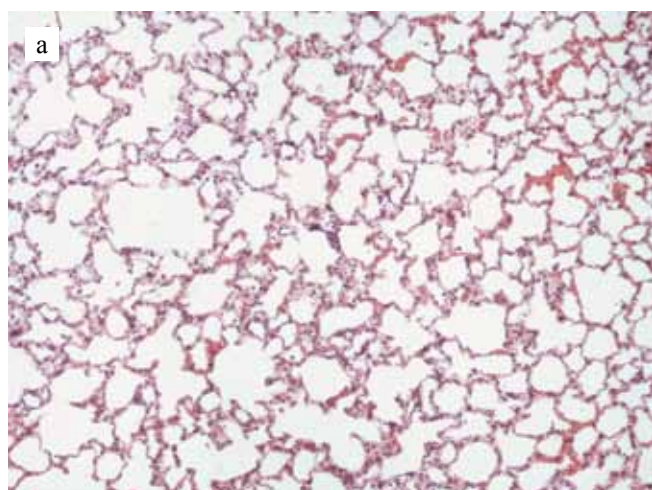


Рис. 5. Результаты морфологических исследований: гистологическая картина паренхимы донорского левого легкого спустя 24 часа после трансплантации; а – $\times 100$, б – $\times 200$

Fig. 5. Morphological study results: histological picture of donor left lung parenchyma at 24 hours after transplantation; а – $\times 100$; б – $\times 200$

модели трансплантации легких актуальна и в настоящее время, однако сегодня человечество как никогда приблизилось к совершенству и профессионализму, а также глубокому пониманию решений для борьбы с ишемически-реперфузионным повреждением [12].

Несмотря на то что существуют различные экспериментальные модели трансплантации легких у животных, каждая обладает своими особенностями, сильными и слабыми сторонами. Модель ортотопической трансплантации левого легкого у кроликов является сложной с хирургической и анестезиологической точек зрения. Малый вес животного требует очень грамотного анестезиологического подхода, который сопоставим с работой педиатрических кардиоанестезиологов. Постоянный контроль газового и электролитного состава крови необходим для своевременной коррекции метаболических нарушений, а возможности инфузионной терапии сильно ограничены ввиду прямого влияния объема инфузии на послеоперационный интерстициальный отек и газотранспортную функцию крови. С хирургической точки зрения основные проблемы при работе с моделью кролика связаны с необходимостью владения навыками в области микрохирургии. Тонкие сосудистые стенки, хрупкие тканевые структуры и анатомические особенности представляют сложность для оператора.

Несмотря на обилие биохимических, морфологических и функциональных показателей для оценки статуса донорских легких в клинической программе трансплантации органов, нет более объективного и статистически достоверного критерия, характеризующего функциональный статус трансплантата, чем индекс оксигенации. Так, при исследовании этого показателя в рамках данной работы были получены высокие значения индекса оксигенации, что в совокупности с гистологической картиной и результатами рентгенологических исследований, а также параметрами вентиляции в раннем послеоперационном периоде и динамикой изменения концентрации лактата свидетельствует о высокой эффективности методики ортотопической трансплантации левого легкого на животной модели кролика при стандартных сроках ишемии [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование показало возможность выполнения ортотопической трансплантации левого легкого на экспериментальной модели кролика. Экспериментальная модель показала свою эффективность и воспроизводимость. Безусловно, экономическая целесообразность данной модели выглядит более привлекательно в отличие от использования крупных лабораторных животных. Предложенная экспериментальная модель расширит арсенал

исследовательских коллективов, занимающихся проблемами трансплантации легких.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hsich E, Singh TP, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Perch M et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report – 2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 2022; 41 (10): 1366–1375. doi: 10.1016/j.healun.2022.07.018. Epub 2022 Jul 25. PMID: 36031520; PMCID: PMC10281817.
2. Huang L, Vellanki RN, Zhu Z, Wouters BG, Keshavjee S, Liu M. De Novo Design and Development of a Nutrient-Rich Perfusate for Ex Vivo Lung Perfusion with Cell Culture Models. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (17): 13117. doi: 10.3390/ijms241713117. PMID: 37685927; PMCID: PMC10487937.
3. Sharapov MG, Goncharov RG, Filkov GI, Trofimenko AV, Boyarintsev VV, Novoselov VI. Comparative Study of Protective Action of Exogenous 2-Cys Peroxiredoxins (Prx1 and Prx2) Under Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (8): 680. doi: 10.3390/antiox9080680. PMID: 32751232; PMCID: PMC7465264.
4. Грудинин НВ, Богданов ВК, Шарапов МГ, Буненков НС, Можейко НП, Гончаров РГ и др. Применение пероксиредоксина для preconditionирования трансплантата сердца крысы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 158–164. Grudin N V, Bogdanov V K, Sharapov M G, Bunenkov N S, Mozheiko N P, Goncharov R G et al. Use of peroxiredoxin for preconditioning of heterotopic heart transplantation in a rat. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (2): 158–164. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-158-164>.
5. Готье СВ, Пашиков ИВ, Богданов ВК, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ, Можейко НП и др. Ex vivo перфузия донорских легких с использованием разработанного раствора с последующей ортотопической левосторонней трансплантацией легкого (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 158–166. Gautier S V, Pashkov I V, Bogdanov V K, Oleshkevich D O, Bondarenko D M, Mozheiko N P et al. Normothermic ex vivo lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 158–166. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-158-166>.
6. Tian D, Shiya H, Sato M, Nakajima J. Rat lung transplantation model: modifications of the cuff technique. *Ann Transl Med*. 2020; 8 (6): 407. doi:

- 10.21037/atm.2020.02.46. PMID: 32355851; PMCID: PMC7186686.
7. Yoshida S, Sekine Y, Saitoh Y, Yasufuku K, Iwata T, Fujisawa T. Surgical technique of experimental lung transplantation in rabbits. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11 (1): 7–11. PMID: 15788962.
 8. Kamaruzaman NA, Kardia E, Kamaldin N', Latahir AZ, Yahaya BH. The rabbit as a model for studying lung disease and stem cell therapy. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 691830. doi: 10.1155/2013/691830. PMID: 23653896. PMCID: PMC3638694.
 9. Mapara M, Thomas BS, Bhat KM. Rabbit as an animal model for experimental research. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012; 9 (1): 111–118. doi: 10.4103/1735-3327.92960. PMID: 22363373. PMCID: PMC3283968.
 10. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*. 2018; 73 (9): 840–846. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211280. PMID: 29903755. PMCID: PMC6410734.
 11. Chang SH, Chan J, Patterson GA. History of Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2023; 44 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.ccm.2022.11.004. PMID: 36774157.
 12. Готье СВ, Цирульников ОМ, Паиков ИВ, Олешкевич ДО, Филатов ИА, Богданов ВК и др. Нормотермическая *ex vivo* перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2): 94–101. Gautier SV, Tsiurulnikova OM, Pashkov IV, Oleshkevich DO, Filatov IA, Bogdanov VK et al. Normothermic *ex vivo* perfusion of isolated lungs in an experiment using a russian-made perfusion system. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 94–101. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-94-101>.
 13. Lehr CJ, Dalton JE, Gunsalus PR, Gunzler DD, Valapour M. A new method for classifying prognostic risk factors in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2023; 42 (11): 1569–1577. doi: 10.1016/j.healun.2023.06.009. PMID: 37352993. PMCID: PMC10592481.

Статья поступила в редакцию 02.12.2023 г.
The article was submitted to the journal on 02.12.2023

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ ПОСЛЕ ЭВТАНАЗИИ. ОБЗОР И КРИТИКА ЗАРУБЕЖНОЙ ПРАКТИКИ

О.Н. Резник¹⁻³

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 ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

В статье анализируется проблема эвтаназии, приводится история данного феномена, представляются традиционные этические аргументы «за» и «против», критически оцениваются сложившиеся в некоторых странах Евросоюза, США и Канаде практики донорства органов после эвтаназии или эвтаназии вследствие донорства органов. Дается оценка современному статусу данной неоднозначной практики.

Ключевые слова: эвтаназия, донорство органов, донорство органов после эвтаназии.

ORGAN DONATION AFTER EUTHANASIA. REVIEW AND CRITICISM OF FOREIGN PRACTICE

O.N. Reznik¹⁻³

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

² Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Institute of Philosophy, Moscow, Russian Federation

This paper analyzes the problem of euthanasia, gives the history of this phenomenon, presents traditional ethical arguments for and against this practice, critically evaluates the practice of organ donation after euthanasia or euthanasia as a consequence of organ donation as established in some countries of the European Union, the US and Canada. The current status of this controversial practice is assessed.

Keywords: euthanasia, organ donation, organ donation after euthanasia.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на наметившееся размежевание с западным сообществом, научные идеи, их взаимопроникновение и сотрудничество между профессионалами всегда оставались приоритетом научной жизни, особенно в области высоких медицинских технологий, к которым, безусловно, относится трансплантационная медицина. Для иллюстрации можно привести пример такого обмена идеями, как имплементация в западном научном сообществе открытий С.С. Брюхоненко в области искусственного кровообращения и практики «оживления» органов и хирургических приемов, разработанных В.П. Демиховым в области трансплантации органов [1]. В свою очередь, принятие российским медицинским сообществом

концепции смерти мозга последовало спустя 25 лет после международного признания протокола ее установления согласно критериям Медицинской школы Гарварда [2]. Взаимопроникновение идей целесообразно при сохранении этической основы технологии трансплантации вне зависимости от культурных кодов разных стран и цивилизаций.

Философско-этические и нравственные основы оказания трансплантационной помощи так же важны, как и хирургические технологии. Общеизвестными являются следующие проблемы, препятствующие повсеместному планомерному развитию трансплантации: это появление впервые в истории медицины в связке «пациент–врач» наличия дополнительного субъекта – донорских органов, которые являются «лечебным средством» для нуждающихся

Для корреспонденции: Резник Олег Николаевич. Адрес: 190031, Санкт-Петербург, пер. Гривцова, д. 9. Тел. (921) 935-51-91. E-mail: onreznik@gmail.com

Corresponding author: Oleg Reznik. Address: 9, Pereulok Grivtsova, Saint-Petersburg, 190031, Russian Federation. Phone: (921) 935-51-91. E-mail: onreznik@gmail.com

в пересадке пациентов. Получение же донорских органов является трудной задачей не только в контексте хирургического и других медицинских аспектов, таких как работа мультидисциплинарных команд в процессе диагностики смерти мозга и организации эксплантации, но и с точки зрения повседневной просветительской работы с обществом, с широкими слоями населения. Получение и сохранение кредита доверия со стороны общества по отношению к врачам-трансплантологам является важнейшей задачей. В результате существования означенных выше проблем главным препятствием для повсеместного распространения трансплантационной помощи остается дефицит донорских органов. Так, по данным организации Global Observatory on Donation and Transplantation, представленным в ежегодном Информационном бюллетене по трансплантации за 2023 год, в мире было выполнено 102 090 пересадок, а в листе ожидания находилось 361 197 пациентов (на примере пересадки почки, информация из отчетов 86 стран, в том числе, Китая, Индии, Испании и Соединенных Штатов Америки (США), актуальная на 31.12.2022) [3]. Ситуация в отечественной трансплантологии регулярно освещается в Регистре Российского трансплантологического общества, и согласно его XV сообщению, 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].

Традиционными источниками донорских органов являются доноры с установленным диагнозом «смерть мозга», доноры после необратимой остановки кровообращения, прижизненные доноры органов или их частей (почки, часть печени, поджелудочной железы или легкого).

Однако в последнее время в некоторых странах Евросоюза, 8 штатах США и Канаде сложились такие практики преодоления дефицита донорских органов, которые носят ультралиберальный характер, в частности, осуществление посмертного донорства органов после эвтаназии и в том числе реализация эвтаназии вследствие донорства органов.

Несмотря на запрет эвтаназии в Российской Федерации, этические опасности осуществления донорства органов после добровольного ухода из жизни требуют внимательного анализа, так как подобные, достаточно проработанные, методы решения проблемы дефицита донорских органов способны подорвать альтруистическую основу данного вида медицинской помощи.

Предпринятое исследование научной литературы имеет своей целью с критической точки зрения осветить историческую перспективу эвтаназии, проследить ее становление и превращение в неотъем-

лемую составляющую современной медицинской зарубежной практики, дать оценку противоречивой технологии донорства органов после эвтаназии.

ИСТОРИЯ ДИЛЕММЫ ДОБРОВОЛЬНОГО УХОДА ИЗ ЖИЗНИ

Споры об этической обоснованности прекращения жизни безнадежно больного или испытывающего невыносимые страдания человека по его воле – эвтаназии – ведутся на протяжении вот уже почти трех тысяч лет и восходят к античным временам. Платон и Сократ, например, считали вполне приемлемым заканчивать жизнь тех, кто к ней не приспособлен. Стоики, от Зенона до Сенеки, рассматривали акт добровольного ухода из жизни как храбрый шаг и благородную альтернативу пассивному принятию тяжелых последствий долгой болезни или действий других людей. Аристотель считал поиск смерти как избавления от страданий или боли актом трусости и потому отвергал эвтаназию, а Пифагор и его последователи верили в священную природу жизни и не допускали возможности ее добровольного прекращения человеком. Уже тогда выделяли *активную* эвтаназию, против которой выступал Гиппократ прямо в тексте своей клятвы («я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобного замысла»), и *пассивную*, которую он же поддерживал, считая допустимым, если врач не станет лечить «пациента, над которым болезнь взяла верх» [6–8].

Обозначенная в древние времена философская дилемма эвтаназии актуальна и сейчас, при этом примечательно изменение тона дискуссии о ней: вместо абстрактных философских изысканий сегодняшние специалисты по биоэтике рассматривают эту неоднозначную практику как неотрывно связанную с современной медицинской деятельностью.

В своем основательном труде «Медицина и забота об умирающих: современная история» специалист в области проблем общественного здравоохранения, профессор Милтон Дж. Льюис обстоятельно исследует отношение общества и отдельных людей к смерти, прослеживает, как на протяжении веков феномен гибели человека постепенно лишался сакральной и религиозной основы, утрачивал статус важнейшего ритуала, превращаясь по мере становления медицины во все более рутинное явление, пока наконец умирание и смерть не превратились в одну из частей врачебной деятельности и стали сначала медицинской обыденностью, а затем приобрели утилитарный компонент [9].

В этой же работе приводится одно важное уточнение. Эвтаназию как *убийство из милосердия* впервые серьезно начал пропагандировать в 1901 году представитель британской медицинской школы К.Э. Год-

дард, врач – организатор здравоохранения, не клиницист. Он выделил два класса больных, для которых прекращение жизни желательно: безнадежно больные и пациенты с наследственной патологией, чью бесполезную жизнь предлагалось принудительно прекращать. Когда к этой риторике присоединился философ Морис Метерлинк, критикуя врачей за стремление продлевать жизнь пациентов любой ценой, с ответом выступили представители практической медицины в лице врача, писателя и исследователя проблемы лечения боли Роберта У. МакКены: *«Абстрактные аргументы об убийстве из милосердия incurable больных с легкостью подбираются, когда их автор не имеет дела с такими больными и не несет личной ответственности за подобные действия – медицина есть искусство врачевания, а не ведения дел со смертью; в конечном счете призывы такого рода основаны на эгоизме тех, кто не выносит тяжести собственных переживаний о страданиях других»* [9]. Представленная выдержка наглядно иллюстрирует, насколько далеко могут быть друг от друга практикующие специалисты и отвлеченные мыслители при обсуждении методик и практик, не только косвенно затрагивающих пациента, но и непосредственно относящихся к его жизни и смерти. Рассмотрим в общих чертах основные аргументы в пользу эвтаназии и против нее.

Аргументы в пользу эвтаназии

В обзорной статье от 1994 года «Эвтаназия. Исторические, этические и эмпирические перспективы» практикующий онколог, специалист по биоэтике и противник эвтаназии Иезекииль Дж. Эмануэль приходит к заключению, что аргументы в поддержку эвтаназии остаются удивительно постоянными с того момента, как были впервые сформулированы в 1870 году, и приводит их.

1. Автономия личности – поскольку универсального права на достойную жизнь для всех людей не существует и каждый волен жить в соответствии со своим определением достоинства, обществу ничего не остается, кроме как делегировать человеку право не только достойно жить, но и уходить из жизни, сохраняя достоинство, то есть отказавшись от лечения, если он этого действительно хочет.
2. Принцип благотворительности/благодеяния, как и автономия личности, один из фундаментальных биоэтических принципов, который приравнивается к «не навреди» и предписывает врачу действовать в интересах пациента, прекращая его страдания, когда речь идет об эвтаназии.
3. Эвтаназия ничем не отличается от приостановления или прекращения поддерживающей жизни терапии у терминальных больных, так как в обоих случаях пациент в конечном счете умирает.

Разница лишь в том, что при эвтаназии врач сам вводит препарат, который заканчивает страдания больного, и в этом сторонники эвтаназии не видят морального противоречия, замечая, тем не менее, что действия врача по природе принципиально разные.

4. Наконец, утверждается, что вероятные негативные последствия разрешения эвтаназии абстрактны и слишком умозрительны для того, чтобы можно было на основе этого выстраивать государственную политику в отношении данной практики. Так, например, разрешение эвтаназии в Нидерландах не привело к ожидаемому снижению доверия граждан к медицинским специалистам [10].

Аргументы против эвтаназии

Противники эвтаназии, подбирая контраргументы, обращаются к уже упомянутому базовым принципам биоэтики.

1. Так, например, считается, что автономия личности эвтаназию не оправдывает. Автономия личности как этический принцип действует только в «идеальных условиях», когда по умолчанию подразумевается, что на выбор, решения, убеждения и желания человека не оказываются влияния извне, он не является объектом манипуляции и/или принуждения [11].
2. Принцип благотворительности/благодеяния также не является достаточным основанием для эвтаназии, так как ни врачи, ни система здравоохранения в целом не предлагают на сегодняшний день полноценных протоколов по достаточному купированию болевого синдрома у безнадежных пациентов, равно как и нет алгоритмов по избавлению от страданий в достаточной степени, и потому обращаться к эвтаназии преждевременно.
3. Оппоненты эвтаназии однозначно разделяют с позиции этики «медицинское убийство», когда врач предпринимает активные действия по прекращению страданий пациента, и прекращение участия врача в естественном течении неизлечимой болезни, которая однозначно приведет со временем к гибели больного, считая неуместными какие-либо интервенции и приемлемым пассивное наблюдение за уходом из жизни терминального больного.
4. Наконец, противники эвтаназии рассматривают ее легализацию как «опасную государственную политику» (*perilous public policy*), способную оказать пагубное влияние как на взаимоотношения врача с пациентом, так и на медицинскую деятельность вообще. Кроме того, легализация эвтаназии может подорвать сострадательную и гуманистическую основы заботы о неизлечимо больных, когда вместо вдумчивого контроля проявлений заболевания выбор будет делаться в пользу «облегчения» страданий пациента и «решения»

проблем врача вплоть до установки в конечном счете знака равенства между убийством и исцелением [10].

При обсуждении эвтаназии нередко используется аргумент «наклонной плоскости», «скользкого склона» или «скользкого пути» (slippery slope), смысл которого передал директор Наблюдательного совета по биоэтике Института наук о жизни Католического университета Валенсии Юсто Азнар в своей недавней статье следующим образом: *«Когда открываются условные двери для этически неоднозначного явления, мы знаем, что это явление сквозь них пройдет. Но мы не можем знать, что еще будет проходить через эти двери с течением времени и будет ли в какой-то момент то, что через них проходит, этически не приемлемым»* [12]. В указанной работе приводятся три вызывающих вопросы последствия легализации эвтаназии: 1) практика эвтаназии может быть применена к людям с психиатрическими расстройствами, которые не являются терминальными больными в классическом понимании и не испытывают невыносимых страданий; 2) становится возможной эвтаназия для новорожденных, детей и подростков; 3) возникают предпосылки для недобровольной эвтаназии [12].

В книге «Эвтаназия, этика и государственная политика (аргументы против легализации)» соответствующая глава под названием «Аргументы о скользком пути» начинается с такого определения: *«Скользкий путь» заключается в том, что если предлагается принять предложение «А», которое, по мнению людей, не является аморальным, то оно, тем не менее, должно быть отвергнуто, поскольку это, скорее всего, приведет к «Б», которое, по всеобщему мнению, является аморальным»* [13]. Далее авторы делают вывод о том, что эвтаназия неприемлема, приводя эмпирические и логические доводы в пользу такой позиции. Если эвтаназия приемлема для «безнадежно больных», которые испытывают «невыносимую боль» и которые также дали «добровольное и информированное согласие», выразив его в форме «последнего желания», то нет никаких препятствий «ослабить» законодательство в будущем, дав возможность добровольно уходить из жизни тем, кто «не терминально болен», а, например, «испытывает хроническую боль», «физический дискомфорт» или «экзистенциальный кризис», так как автономия личности «не знает» условных границ, определенных законодательством, а обеспечить соответствующие гарантии и/или составить детально проработанные рекомендации, обеспечивающие реализацию социально приемлемой «идеальной эвтаназии», государство, по мнению авторов, не в силах [13]. В книге «Эвтаназия и помощь в самоубийстве: опыт Бельгии» исследуется возможность легализации добровольного ухода из жизни для людей, которые жизнью не

удовлетворены, при этом не страдают от неизлечимого заболевания и не испытывают невыносимых страданий, но не желают продолжать жить по субъективным причинам. В качестве примера приводится случай, когда гражданка Великобритании, *«устав от жизни в современном обществе»* обратилась в швейцарскую организацию Dignitas, где ей была оказана медицинская помощь в самоубийстве [14].

Как будет показано далее, биоэтическая рефлексия традиционно отстает от прогресса в медицине, тем не менее успевая точно предсказать последствия «скользкого пути».

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭВТАНАЗИИ: ОТ «МЕДИЦИНСКОГО САМОУБИЙСТВА» К «СМЕРТИ С ДОСТОИНСТВОМ»

В качестве иллюстрации приведем классическую классификацию эвтаназии и проследим затем эволюцию терминологии.

1. Добровольная активная эвтаназия (voluntary active euthanasia). Намеренное введение лекарственных препаратов или использование других медицинских средств, приводящих к смерти пациента, которое осуществляется по явно выраженному запросу последнего и производится после получения полностью добровольного информированного согласия.
2. Принудительная активная эвтаназия (involuntary active euthanasia). Намеренное введение лекарственных препаратов или использование других медицинских средств, приводящих к смерти пациента, которое осуществляется в случае, когда пациент был дееспособен, но не выражал явного запроса и/или не давал добровольного информированного согласия на процедуру, например, в случае, когда его не спросили.
3. Недобровольная активная эвтаназия (nonvoluntary active euthanasia). Намеренное введение лекарственных препаратов или использование других медицинских средств, приводящих к смерти пациента, которое осуществляется в случае, когда пациент является недееспособным и поэтому не может запросить эвтаназию, например, находясь в коме или страдая от психиатрического заболевания.
4. Прекращение поддерживающего жизнь лечения (passive euthanasia). Отказ в оказании медицинской помощи, направленной на поддержание жизни пациента, или прекращение оказания такой помощи, с тем чтобы позволить ему умереть.
5. Непрямая эвтаназия (indirect euthanasia). Введение наркотических или других лекарственных средств для купирования болевого синдрома в достаточных для угнетения дыхания и смерти пациента дозировках.

6. Самоубийство при содействии врача (physician-assisted suicide). Врач предоставляет пациенту лекарственные средства или выражает готовность провести вмешательство, осознавая, что пациент таким образом планирует совершить самоубийство [10].

Интерес представляет последний пункт, так как в нем впервые артикулируется непосредственное участие медицинских специалистов в прекращении жизни пациентов. Характерно изменение тона рассуждений о «самоубийстве при содействии врача», проявляющееся в смещении акцентов от потенциально тревожащих терминов «самоубийство», «убийство» в сторону медицинской *помощи* или *содействия в умирании*. В соответствии с определением Американской медицинской ассоциации врачебное содействие в умирании представляет собой «средства и/или информацию», *способствующие* принятию решения об уходе из жизни [15]. В публикации на страницах Йельского журнала биологии и медицины приводятся и такие синонимы: «право на смерть», «смерть по назначению врача», «смерть с достоинством», аббревиатуры AiD (Aid in Dying) и MAiD (Medical Aid/Assistance in Dying), которые считаются как «помощь» или производное от «прислуживания» и позволяют сторонникам эвтаназии не только говорить о смерти, но и принимать непосредственное участие в ней, избегая негативной трактовки своих действий [16]. Авторы, занимая нейтральную позицию, выражают обеспокоенность неявными или непредумышленными последствиями легализации практики добровольного ухода из жизни.

Во-первых, это «распространение самоубийств» (англоязычный термин suicide contagion буквально переводится как «инфекция самоубийств»), явление, впервые описанное социологом Дэвидом Филлипсом в 1970 году, которое сводится к следующему: за самоубийством известной личности следует всплеск самоубийств среди простых членов общества [17]. В качестве примера приводится случай Бриттани Мейнард, американской активистки, которая страдала от глиобластомы последней стадии, пропагандировала «помощь в умирании» и добровольно ушла из жизни 1 ноября 2014 года в возрасте 29 лет. В следующие месяцы количество «смертей с достоинством» в штате Орегон, где эвтаназия легализована с 1997 года имеющим подходящее название «Актом о смерти с достоинством» [18], удвоилось [16]. Существование в США и Канаде таких организаций, как Death with dignity [19] и Dying with dignity [20] соответственно, отражает направленную политику по популяризации добровольного ухода из жизни. Так, например, на домашней странице американского ресурса пользователя встречается лозунг «Мы все должны иметь право умереть с достоинством», а канадский ресурс открывается слоганом «Это твоя

жизнь. Это твой выбор». Данные ресурсы носят не только информационный характер, но предлагают занять активную позицию в отношении добровольного ухода из жизни, буквально предлагая «бороться» за право на эвтаназию.

Во-вторых, уделяется внимание проблеме клинической депрессии. До половины пациентов с онкологическим диагнозом и люди старшей возрастной группы, рассматривающие добровольный уход из жизни, имеют признаки депрессивного расстройства, однако целенаправленный скрининг депрессии у них не проводится. Обозначенные категории лиц составляют более 70% от общего числа добровольно ушедших из жизни в штате Орегон, при этом профессиональная психиатрическая или психотерапевтическая помощь предлагается менее чем 5% из них [16]. В официальных источниках приводится следующая информация: за 2021 год в штате Орегон было зафиксировано 383 случая эвтаназии, а психиатрическое освидетельствование проводилось только у 2 пациентов [21]; в 2020 году из 188 пациентов психиатрическая помощь была предложена лишь одному [22]. В Канаде, где эвтаназия также легализована, в 2021 году зафиксировано 10 064 случаев добровольного ухода из жизни, при этом консультация психиатра состоялась лишь в 644 из них [23]. Проведение эвтаназии у нетерминальных пациентов психиатрического профиля отражено в практике добровольного ухода из жизни граждан Бельгии [24]. Помимо упомянутых Канады, Бельгии, Швейцарии и штата Орегон «медицинская помощь в умирании» сегодня легальна в Нидерландах, еще 7 штатах США (Вашингтон, Калифорния, Монтана, Колорадо, Нью-Мехико, Мэн, Вермонт; в Пенсильвании, Мичигане, Нью-Йорке и Массачусетсе законопроекты о легализации эвтаназии находятся на рассмотрении), Австралии, Колумбии, Люксембурге, Португалии, Испании и Новой Зеландии [25].

Приведенные выше примеры позволяют судить о либерализации практики эвтаназии, когда достаточным основанием для добровольного ухода из жизни может служить не неизлечимая болезнь или невыносимые страдания дееспособного человека, но психиатрические расстройства, такие как депрессия, шизофрения, расстройства аутистического спектра, посттравматические стрессовые расстройства, синдром дефицита внимания и гиперактивности, анорексия [26, 27], равно как и субъективная неудовлетворенность жизнью, «усталость от нее» [14]. В комплексном обзоре по результатам первого «круглого стола», посвященного донорству органов после эвтаназии, опубликованном на страницах American Journal of Transplantation в 2022 году, суммируются показания к «добровольному уходу из жизни с медицинской помощью». К ним относятся: 1) невыносимые страдания без перспективы улучшения со-

стояния больного; 2) невыносимые физические или психические страдания; 3) постоянные физические или *душевные* страдания без перспективы улучшения состояния пациента; 4) невыносимые физические или *психологические* страдания, которые невозможно облегчить способом, приемлемым для человека, их испытывающего; 5) страдания, которые невозможно облегчить способом, приемлемым для человека, их испытывающего (но *не обязательно* невыносимые); 6) постоянные и невыносимые физические или *психологические* страдания (без уточнения о возможных способах их облегчения); 7) интенсивные страдания без доступного способа их облегчить. Там же указывается, при каких *особых* медицинских условиях возможна эвтаназия: 1) неизлечимая болезнь или состояние; 2) тяжелая болезнь или инвалидность; 3) тяжелая прогрессирующая болезнь; 4) тяжелое, прогрессирующее заболевание, которое неминуемо приведет к смерти пациента. При этом в Нидерландах, Бельгии и Колумбии соблюдения особых медицинских условий не требуется [28]. Представленная информация указывает на отсутствие консенсуса в сообществе экспертов, открытыми остаются вопросы о возможности объективной оценки психологических и/или душевных страданий, действительно ли невозможно вылечить *тяжелое* (не неизлечимое) заболевание, полноценно ли используются средства паллиативной помощи нуждающимся в ней пациентам, наконец, не являются ли представители гражданского общества объектами манипуляции со стороны заинтересованных профессионалов.

Популяризация концепции эвтаназии в западном обществе косвенно подтверждает возможность такой манипуляции и формирует предпосылки для необдуманных и потенциально опасных решений, касающихся вопросов жизни и смерти, представителями уязвимых социальных групп. Так, например, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 280 миллионов человек с установленными признаками депрессивного расстройства, более 700 тысяч смертей ежегодно происходят в результате самоубийств, которые к тому же являются одной из ведущих причин смерти молодых людей в возрасте 15–29 лет [29].

В связи с изложенным выше требуют отдельного внимания устоявшиеся в Бельгии, Канаде, Нидерландах и Испании практики донорства после эвтаназии, в которых под гуманистической идеей спасения жизни нуждающихся в трансплантации пациентов за счет органов тех, кто принял решение из жизни добровольно уйти, может скрываться утилитарное стремление радикально расширить пул доступных донорских органов за счет этически не обоснованных способов, подрывающих альтруистическую основу трансплантации.

КРИТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ПРАКТИКУ ДОНОРСТВА ОРГАНОВ ПОСЛЕ ЭВТАНАЗИИ

Пионерский опыт донорства органов после эвтаназии принадлежит Бельгии, где первый такой случай был зафиксирован в 2005 году, спустя 3 года после ее легализации. Если в 2002 году в Бельгии было зафиксировано всего 24 случая эвтаназии, то в 2022 году добровольно ушли из жизни 2966 человек, всего же за 10-летний период к данной практике обратилось 30 185 человек [30]. Нидерланды являются лидерами по количеству добровольно ушедших из жизни людей – в период с 2002-го по 2021 г. эвтаназия была одобрена для 82 963 человек [26]. В Канаде эвтаназия была легализована в 2016 году, и по данным «Третьего ежегодного отчета о медицинской помощи в умирании», который «с гордостью» анонсировал министр здравоохранения Канады, за 2021 год, в этой стране добровольно ушли из жизни 31 664 человека [23]. Можно констатировать, что неуклонный рост случаев эвтаназии в странах, где она легализована, в последние годы приобретает характер эпидемии.

Еще в 2017 году на страницах JAMA Network известный исследователь проблемы донорства органов после эвтаназии Ян Боллен предположил, что около 10% умерших вследствие эвтаназии могли бы стать донорами органов и высоко оценил перспективы продвижения добровольного донорства органов после эвтаназии как эффективного способа борьбы с дефицитом донорских органов [31]. Данная практика находится на начальном этапе своего развития, о чем свидетельствуют скромные показатели донорства вследствие эвтаназии: до 2021 года было зафиксировано всего 286 случаев донорства органов после добровольного ухода из жизни [28]. Нереализованный пул доноров в перечисленных странах, если использовать предложенную оценку, насчитывал приблизительно 14 500 пациентов, что не может находиться вне поля зрения специалистов-трансплантологов.

В 2016 году команда авторов под руководством Я. Боллена опубликовала на страницах American Journal of Transplantation статью под названием «Донорство органов после эвтаназии: голландское практическое руководство» [32], в котором обстоятельно описываются организационные основы донорства органов после эвтаназии. Особое внимание уделяется этической составляющей процедуры. Врачу предписывается выяснить, не является ли желание пациента уйти из жизни результатом *давления* со стороны нуждающегося в трансплантации больного, постараться не препятствовать альтруистическим намерениям будущего донора, обозначается также обязанность врача провести беседу о возможном донорстве органов после эвтаназии в тех случаях, когда пациент не знает о такой перспективе, апеллируя к праву

пациента на самоопределение как частного случая автономии личности и формируя у него благородный образ акта донорства [32].

В 2023 году на страницах издания «JBI Evidence Synthesis» был опубликован фундаментальный анализ научной литературы, посвященный донорству органов после эвтаназии, представленный в двух частях. Первая часть посвящена этическим и правовым основам данной практики (они были рассмотрены выше). Вторая – существующим клиническим алгоритмам донорства органов после эвтаназии. Характерен выбор издания, поскольку «JBI», как следует из описания на официальном сайте, – это всемирная организация, продвигающая и поддерживающая научно обоснованные решения и лучшие практики, улучшающие здоровье и оказание медицинских услуг [33]. Предполагается, видимо, что донорство органов после эвтаназии и есть научно обоснованное решение и лучшая практика по преодолению дефицита донорских органов. Так как на самом деле реализуется практика донорства органов при эвтаназии?

Донорство органов после медицинского содействия при уходе из жизни является многоступенчатым процессом, который может реализовываться в условиях клиники, у пациента дома или начинаться дома, а завершаться в клинике. Пациенты, выражающие желание стать донорами после эвтаназии, как правило, госпитализируются, так как это позволяет специалистам постоянно контролировать состояние пациента, своевременно перемещая его в операционную, с тем чтобы свести к минимуму ишемическое повреждение органов. Основными этапами добровольного ухода из жизни с последующим донорством органов в условиях стационара являются: 1) получение запроса на медицинское содействие при уходе из жизни; 2) обработка и подтверждение запроса; 3) обстоятельное обсуждение возможности донорства органов; 4) получение информированного добровольного согласия; 5) проведение необходимых исследований, подтверждающих возможность донорства; 6) планирование процедуры получения донорских органов; 7) определение даты проведения процедуры; 8) госпитализация; 9) повторное подтверждение согласия на добровольный уход из жизни; 10) собственно медицинское содействие в умирании; 11) констатация смерти; 12) эксплантация донорских органов [34].

Альтернативным, и как считают авторы, более гуманным алгоритмом донорства органов после эвтаназии представляется инициация процедуры ухода из жизни в домашних условиях, в знакомом окружении, в кругу родственников, что обеспечивает дополнительный комфорт и поддерживает автономию личности пациента. В таком случае после получения запроса на медицинское содействие при умирании домой к пациенту направляется специ-

альная комиссия, члены которой проводят беседу о перспективе донорства органов с ним и его родственниками, предоставляют при необходимости информационные материалы о процедуре эвтаназии и следующей за ней эксплантации донорских органов, отвечают на вопросы и выражают готовность оказать необходимую поддержку на всех этапах процедуры. После получения добровольного информированного согласия определяется дата проведения процедуры, в назначенный день врач вводит пациента в медикаментозный сон, проводит объективный контроль отсутствия реакции на внешние раздражители, затем в домашних условиях проводится эндотрахеальный наркоз, и только после этого будущий донор транспортируется в стационар, где, не приходя в сознание, умирает при содействии врачей и после констатации смерти становится донором органов [25]. В некоторых случаях смерть пациента может наступать в домашних условиях, тогда интубация трахеи осуществляется после констатации смерти, и вслед за этим умерший транспортируется в стационар для эксплантации донорских органов.

В странах, где донорство органов после эвтаназии возможно, желание добровольно уйти из жизни сегодня неразрывно связано с необходимостью принимать решение о донорстве органов. Отдельно уточняется, что вести беседы с пациентом и/или его родственниками о донорстве до окончательного решения о добровольном уходе из жизни не следует. Вместе с тем делается акцент на корректном освещении как практики добровольного ухода из жизни, так и перспективы донорства органов после эвтаназии в средствах массовой информации, поскольку успех процедуры зависит от ее восприятия обществом и осведомленности о ней граждан [34]. Подчеркивается, что согласие на донорство органов после эвтаназии – это достойное и благородное выражение «последней воли» решившегося на добровольный уход из жизни человека, которое имеет альтруистическую основу, соотносится с автономией личности, в полной мере соответствует идее о «смерти с достоинством» и позволяет *«передать дар жизни тем, кто в нем нуждается»* [35].

Легитимизация донорства органов после эвтаназии как проработанной и этически приемлемой практики заложила основу новой, более смелой концепции – эвтаназии вследствие донорства органов. Такой подход активно обсуждается как «оптимальный способ сохранения качества донорских органов» [36, 37], при котором смерть пациента наступает вследствие эксплантации органов с соблюдением почти всех необходимых этических принципов: пациент, исходя из автономии своей личности, добровольно соглашается на эвтаназию вследствие донорства органов, действуя на финальном этапе своей жизни из альтруистических соображений. Нерешенной остается

проблема соблюдения одного из фундаментальных правил посмертного донорства – правила смерти донора, которое гласит: «донор должен быть признан умершим прежде, чем будет произведена эксплантация». Решения, однако, предлагаются. В 2021 году Д. Гардье и соавторы на страницах *British Journal of Anesthesia* опубликовали современный взгляд на правило смерти донора. Авторы указывают на неоднозначность данного принципа, ссылаясь для примера на регулярно изменяющиеся неврологические критерии смерти, которые с момента формулировки «Гарвардских критериев» в 1968 году претерпели 7 крупных пересмотров, а стартовавший в 2019 году *World Brain Death Project* дополнительно подтверждает отсутствие консенсуса в профессиональном сообществе [38]. В конечном счете, по мнению Д. Гардье, правила остаются правилами ровно до тех пор, пока специалисты готовы им следовать.

В Журнале по этике Американской медицинской ассоциации в 2020 году вышла статья под названием «Пересмотр ошибочных правовых основ правила смерти донора», в которой предлагается радикально его переосмыслить как неполноценный способ защиты врачей-трансплантологов от юридической ответственности и перейти к разработке таких правовых основ донорства органов, которые допускали бы донорство органов у еще живых пациентов и делали бы возможным *«убийство, оправданное с медицинской точки зрения»*, приводя в качестве примера таких *«допустимых форм убийств»* практику эвтаназии [39]. В качестве подкрепления своей позиции авторы приводят результаты небольшого социологического исследования, проведенного в 2015 году в США, в котором участникам предлагалось ответить на гипотетический вопрос о том, насколько допустимо, по их мнению, наступление смерти пациента в коме вследствие эксплантации у него органов. Такую практику посчитали приемлемой с правовой точки зрения 778 из 1096 респондентов [40]. Теперь необходимо дождаться результатов аналогичных социологических исследований, в которых бы рассматривался *гипотетический* сценарий эвтаназии вследствие донорства органов у пациентов, испытывающих не всегда невыносимые страдания, физические или душевные, а в некоторых случаях чувствующие неудовлетворенность жизнью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сторонники эвтаназии, и в том числе практики донорства органов после добровольного ухода из жизни, говорят о них как о «прогрессивных направлениях», основанных в первую очередь на сострадании. Вместе с тем они встречают активную критику со стороны врачей-онкологов и специалистов паллиативной медицины. Врачи этих специальностей в своей ежедневной практике сталкиваются с паци-

ентами, шансы которых выздороветь невелики, так почему же они выступают против такого *гуманного* способа облегчить страдания как добровольный уход из жизни?

В критической статье на страницах журнала Американского общества клинической онкологии Марк А. О'Рурк с соавторами выступают против легализации добровольного ухода из жизни при участии врача, рассматривая такую практику как порочную и основанную на феномене «экстремальной автономии», сводящемся к стремлению неизлечимо больного человека точно контролировать время и обстоятельства своей смерти, при этом основанием для требования прекратить свою жизнь при помощи врача являются не невыносимые страдания, но утрата чувства собственного достоинства и неспособность выполнять «приятные повседневные дела». Авторы обращаются к главному постулату паллиативной помощи – не существует ситуации, в которой ничего нельзя сделать, а практики медицинского самоубийства рассматривают как в корне противоречащие призванию врача, который обязан использовать все свои силы, знания и навыки, чтобы помочь пациенту, но никак не убить его [41].

В публикации под названием «Ассистированный суицид – проблема XX века, паллиативная помощь – решение XXI века» врач паллиативной медицины Мэттью Доре также выступает с резкой критикой эвтаназии, называя ее регрессивной практикой, не имеющей ничего общего с «достоинством» и «состраданием». Приведем короткую цитату из его работы: *«Доктор Мэтт, знаете, мой отец научил меня пользоваться ложкой, кататься на велосипеде, стирать и одеваться, быть справедливым и щедрым. Он научил меня быть хорошим мужем и отцом, он научил меня достойно встречать старость... Он научил меня всему, что я знаю, и знаете что, теперь он научил меня еще и тому, как умирать»* [42]. В этой несколько наивной цитате угадывается истинная сущность эвтаназии, обращение к ней конкурирует с естественным течением жизни, лишает ее исполненности, законченности, когда, переживая трагический опыт, в конечном счете мы осознаем, что умирание и смерть есть интимные и неотъемлемые составляющие жизни. Медицинский суицид представляется в этом смысле суррогатным способом «достойного» ухода из жизни, формирует необоснованный страх перед процессом умирания и лишает нас понимания, что единственный способ с этим страхом справиться – упредить его.

При анализе научной литературы по проблеме эвтаназии и донорства органов после эвтаназии становится очевидной неоднозначная природа устоявшихся в Европе и США практик. Отмечается деградация института биоэтики, которая из морального стража медицины превратилась в ряде стран в «этическую

ширму», прикрывающую эксплуатацию членов уязвимых социальных групп и их принуждение, по сути, к смерти («с достоинством») под благородным предлогом спасения чужой жизни. Автономия личности, альтруизм, личное достоинство и принцип благодеяния из фундаментальных принципов биоэтики целенаправленно превращаются в суррогатные этические нормы, оправдывающие «медицинское убийство» ради решения проблемы дефицита донорских органов.

Еще в 2012 году австралийский философ и специалист по биоэтике Джулиан Савулеску и профессор медицинской этики Университета Оксфорда Доминик Вилкинсон в статье «Следует ли разрешить донорство органов при эвтаназии? Альтернативы для максимального увеличения количества и качества органов для трансплантации» призвали профессиональное сообщество следовать этическому принципу максимальной полезности (principle of maximum utility), с тем чтобы «максимально увеличить количество доступных для трансплантации органов» [43]. Приходится констатировать, что принцип утилитарности (от англ. utility) соблюдается неукоснительно, но, к сожалению, не упоминается в публикациях о благородной «смерти с достоинством» не всегда безнадежных больных. Принятие решения о прекращении жизни человека сегодня, с последующим донорством органов или вследствие донорства органов, все чаще делегируется медицинским специалистам, которые опираются на детально проработанную правовую базу [35] и потому могут не сомневаться в этической обоснованности своих действий, принуждая и без того пребывающих в уязвимом положении людей к смерти через искушение оказаться полезными хотя бы в ней.

В России эвтаназия запрещена законом и не признается Русской православной церковью [44]. Критика эвтаназии и донорства органов после эвтаназии необходима как дополнительное подтверждение правильности выбранной просветительской политики в нашей стране. Диалог с обществом обращен к базовым принципам биоэтики, которые составляют основу культурного кода нашего общества, и направлен на формирование общественного консенсуса в атмосфере доверия к деликатной проблеме донорства органов 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. Иванюшкин АЯ, Юдин БГ, Попова ОВ, Резник ОН. Первая клиническая пересадка сердца в истории отечественной и зарубежной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (3): 104–115. Ivanyushkin AY, Yudin BG, Popova OV, Reznik ON. First human heart transplantation in the national and foreign history of medicine. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (3): 104–115. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2017-3-104-115.
2. A Definition of Irreversible Coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968; 205 (6): 337–340. doi: 10.1001/jama.1968.03140320031009.
3. Dominguez-Gil B. International figures on organ, tissue & hematopoietic stem cell donation & transplantation activities. Documents produced by the Council of Europe european committee (partial agreement) on organ transplantation (cd-p-to). *Council of Europe and Organización Nacional de Trasplantes*. 2023.
4. Готье 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. Gautier 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 С.В. Готье об итогах работы в 2020 году. Otchet glavnogo vneshstatnogo spetsialista transplantologa Minzdrava Rossii S.V. Gautier ob itogakh 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. Gourevitch D. Suicide among the sick in classical antiquity. *Bulletin of the History of Medicine*. 1969; 43 (6): 501–518. PMID: 4904692.
7. Momeyer RW. Western philosophical thought. In *Encyclopedia of bioethics*. Vol. 1. Ed. W.T. Reich. New York: Macmillan Library Reference, 1995: 498–504.
8. Papadimitriou JD, Skiadas P, Mavrantonis CS, Polimeropoulos V, Papadimitriou DJ, Papacostas KJ. Euthanasia and suicide in antiquity: viewpoint of the dramatists and philosophers. *J R Soc Med*. 2007; 100 (1): 25–28. doi: 10.1177/014107680710000111. PMID: 17197683.
9. Lewis MJ. *Medicine and Care of the Dying: A Modern History*. New York; 2006. doi: /10.1093/acprof:oso/9780195175486.002.0003.

10. Emanuel EJ. Euthanasia. Historical, ethical, and empiric perspectives. *Arch Intern Med*. 1994; 154 (17): 1890–1901. doi: 10.1001/archinte.154.17.1890. PMID: 8074593.
11. Varelius J. The value of autonomy in medical ethics. *Med Health Care Philos*. 2006; 9 (3): 377–388. doi: 10.1007/s11019-006-9000-z. PMID: 17033883.
12. Anzar J. The slippery slope of euthanasia. *Medicina e Morale*. 2021; 1: 111–120.
13. Keown J. Euthanasia, Ethics and Public Policy An Argument against Legalisation. 1st ed. Cambridge University Press; 2002.
14. Jones DA, Gastmans C, MacKellar C. Euthanasia and Assisted Suicide (Lessons from Belgium). Cambridge University Press; 2017.
15. www.ama-assn.org [Internet]. Opinions on caring for patients at the end of life. AMA Code of Medical Ethics, 2016 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/code-of-medical-ethics-chapter-5.pdf>.
16. Dugdale LS, Lerner BH, Callahan D. Pros and Cons of Physician Aid in Dying. *Yale J Biol Med*. 2019; 92 (4): 747–750. PMID: 31866790.
17. Phillips DP. The influence of suggestion on suicide: substantive and theoretical implications of the Werther effect. *Am Sociol Rev*. 1974; 39 (3): 340–354. doi: 10.2307/2094294.
18. www.oregon.gov [Internet]. Oregon's Death with Dignity Act [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.oregon.gov/oha/ph/providerpartnerresources/evaluationresearch/deathwithdignityact/pages/index.aspx>.
19. <https://deathwithdignity.org/> [Internet]. Death with Dignity [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://deathwithdignity.org/>.
20. <https://www.dyingwithdignity.ca/> [Internet]. Dying with Dignity [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.dyingwithdignity.ca/>.
21. www.oregon.gov [Internet]. Oregon Death with Dignity Act 2021 Data Summary [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.oregon.gov/oha/PH/PROVIDER-PARTNERRESOURCES/EVALUATIONRESEARCH/DEATHWITHDIGNITYACT/Documents/year>.
22. www.oregon.gov [Internet]. Oregon Death with Dignity Act 2020 Data Summary [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.oregon.gov/oha/PH/PROVIDER-PARTNERRESOURCES/EVALUATIONRESEARCH/DEATHWITHDIGNITYACT/Documents/year>.
23. www.canada.ca. [Internet]. Medical assistance in Dying in Canada 3rd annual report [cited 2023 Nov 13] Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/medical-assistance-dying/annual-report-2021.html>.
24. Thienpont L, Verhofstadt M, Van Loon T, Distelmans W, Audenaert K, De Deyn PP. Euthanasia requests, procedures and outcomes for 100 Belgian patients suffering from psychiatric disorders: a retrospective, descriptive study. *BMJ Open*. 2015; 5 (7): e007454. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007454. PMID: 26216150.
25. Silva E Silva V, Silva AR, Rochon A, Lotherington K, Hornby L, Wind T et al. Organ donation following medical assistance in dying series: a scoping review – Part 2 – existing processes and procedures. *JBIM Evid Synth*. 2023. doi: 10.11124/JBIES-22-00140. PMID: 37489247.
26. Van Dijk N, Stärcke P, de Jongh W, Jansen N, Shaw D, Bollen J et al. Organ Donation After Euthanasia in Patients Suffering From Psychiatric Disorders: 10-Years of Preliminary Experiences in the Netherlands. *Transpl Int*. 2023; 36: 10934. doi: 10.3389/ti.2023.10934. PMID: 36846601.
27. Trachsel M, Jox RJ. Suffering is not enough: Assisted dying for people with mental illness. *Bioethics*. 2022; 36 (5): 519–524. doi: 10.1111/bioe.13002. PMID: 35045199.
28. Mulder J, Sonneveld H, Van Raemdonck D, Downar J, Wiebe K, Domínguez-Gil B et al. Practice and challenges for organ donation after medical assistance in dying: A scoping review including the results of the first international roundtable in 2021. *Am J Transplant*. 2022; 22 (12): 2759–2780. doi: 10.1111/ajt.17198. PMID: 36100362.
29. www.who.int [Internet]. Depressive disorder (depression) [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
30. www.statista.com [Internet]. Number of registered euthanasia instances in Belgium from 2002 to 2022 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1098051/number-of-euthanasia-instances-registered-in-belgium>.
31. Bollen J, van Smaalen T, ten Hoopen R, van Heurn E, Ysebaert D, van Mook W. Potential Number of Organ Donors After Euthanasia in Belgium. *JAMA*. 2017; 317 (14): 1476–1477. doi: 10.1001/jama.2017.0729.
32. Bollen J, de Jongh W, Hagenaars J, van Dijk G, Ten Hoopen R, Ysebaert D et al. Organ Donation After Euthanasia: A Dutch Practical Manual. *Am J Transplant*. 2016; (7): 1967–1972. doi: 10.1111/ajt.13746. PMID: 26842128.
33. <https://jbi.global/> [Internet]. About JBI [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://jbi.global/about-jbi>.
34. Silva E Silva V, Silva AR, Rochon A, Lotherington K, Hornby L, Wind T et al. Organ donation following medical assistance in dying: a scoping review – Part 1 – legal and ethical aspects. *JBIM Evid Synth*. 2023. doi: 10.11124/JBIES-22-00143. PMID: 37477350.
35. Tajaate N, Dijk N, Pragt E. Organ donation after euthanasia starting at home in a patient with multiple system atrophy. *BMC Med Ethics*. 2021; 22: 120. doi: 10.1186/s12910-021-00686-4.
36. Bollen J, Shaw D, de Wert G, Hoopen R, Ysebaert D, van Heurn E et al. Organ donation euthanasia (ODE): performing euthanasia through living organ donation. *Transplantation*. 2020; 104 (S3): S298. doi: 10.1097/01.tp.0000700004.43157.0a.
37. Shapiro M. Euthanasia by Organ Donation. *Dal LJ*. 2018; 41 (1): 153.
38. Gardiner D, McGee A, Shaw D. Two fundamental ethical and legal rules for deceased organ donation. *BJA Educ*. 2021; 21 (8): 292–299. doi: 10.1016/j.bjae.2021.03.003. PMID: 34306730.
39. Schweikart SJ. Reexamining the Flawed Legal Basis of the «Dead Donor Rule» as a Foundation for Organ Do-

- nation Policy. *AMA J Ethics*. 2020; 22 (12): 1019–1024. doi: 10.1001/amajethics.2020.1019. PMID: 33419501.
40. *Nair-Collins M, Green SR, Sutin AR*. Abandoning the dead donor rule? A national survey of public views on death and organ donation. *Journal of Medical Ethics*. 2015; 41: 297–302. doi: 10.1136/medethics-2014-102229.
41. *O'Rourke MA, O'Rourke MC, Hudson MF*. Reasons to Reject Physician Assisted Suicide/Physician Aid in Dying. *J Oncol Pract*. 2017; 13 (10): 683–686. doi: 10.1200/JOP.2017.021840. PMID: 28850311.
42. *Doré M*. Assisted suicide a 20th century problem, Palliative care a 21st century solution. *Ulster Med J*. 2023; 92 (1): 4–8. PMID: 36762139.
43. *Wilkinson D, Savulescu J*. Should we allow organ donation euthanasia? Alternatives for maximizing the number and quality of organs for transplantation. *Bioethics*. 2012; 26 (1): 32–48. doi: 10.1111/j.1467-8519.2010.01811.x. PMID: 20459428.
44. Основы социальной концепции Русской православной церкви. М.: Издательство Московской патриархии, 2001. *Osnovy sotsial'noy kontseptsii Russkoy pravoslavnoy tserkvi*. М.: Izdatel'stvo Moskovskoy patriarkhii, 2001.

Статья поступила в редакцию 14.11.2023 г.
The article was submitted to the journal on 14.11.2023

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	ПН380 (индекс издания) количество комплектов																								
на 2024 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда																										
(почтовый индекс)		(адрес)																								
Кому																										
(фамилия, инициалы)																										

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА																										
на журнал																										
(индекс издания)																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>пв</th><th>место</th><th>ли-тер</th> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>			пв	место	ли-тер																					
пв	место	ли-тер																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>стои-мость</th><th>подписки</th><th>руб.</th><th>коп.</th><th rowspan="2">количество комплектов</th> </tr> <tr> <th></th><th>пере-адресовки</th><th>руб.</th><th>коп.</th> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>			стои-мость	подписки	руб.	коп.	количество комплектов		пере-адресовки	руб.	коп.															
стои-мость	подписки	руб.	коп.	количество комплектов																						
	пере-адресовки	руб.	коп.																							
на 2024 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда																										
(почтовый индекс)		(адрес)																								
Кому																										
(фамилия, инициалы)																										

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-160-170

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ РАБОТЫ «КОСТНЫХ» БАНКОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.А. Кирилова

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.А. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Аутокость для костной пластики считается «золотым стандартом», но в случаях, когда ее применение ограничено или невозможно, первой альтернативой становятся аллогенные костные ткани. До настоящего времени правовой статус деятельности по изготовлению костных трансплантатов из головок бедренной кости после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава не определен, что несколько затрудняет развитие данной технологии в стране. Профильные учреждения, как правило, пользуются внутренними инструкциями, разработанными и утвержденными с учетом существующих правовых норм по различным направлениям. Создание единых правил работы, стандартов, инструкций, клинических рекомендаций по работе с донорскими тканями, а также их достаточное нормативно-правовое сопровождение будут способствовать развитию тканевой трансплантологии, биоимплантологии и тканевой инженерии, что, в свою очередь, откроет широкие возможности для разработки новых методов лечения заболеваний, повреждений, травм и их последствий.

Ключевые слова: ткань, медицинская деятельность, нормативное регулирование, аллогенная костная ткань, головка бедренной кости, порядок, правовой статус.

LEGAL REGULATION OF BONE BANKS IN THE RUSSIAN FEDERATION

I.A. Kirilova

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russian Federation

Autologous bone grafts are considered the gold standard for bone grafting, but in cases where their use is limited or impossible, allogeneic bone tissues become the first alternative. To date, the legal status of the activity on manufacturing bone grafts from femoral heads after total hip replacement surgery has not been defined. This somewhat hampers the development of this technology in Russia. Specialized institutions typically use internal instructions developed and approved taking into account existing legal norms in various fields. The creation of uniform operating rules, standards, instructions, clinical guidelines for working with donor tissues, as well as relevant sufficient regulatory and legal support would promote the development of tissue transplantology, bioimplantology and tissue engineering. This, in turn, would open up wide opportunities for the development of new methods of treatment of diseases, injuries, traumas and their consequences.

Keywords: tissue, medical activity, regulations, allogeneic bone tissue, femoral head, procedure legal status.

Как следует из Закона о трансплантации, трансплантация органов и(или) тканей человека является средством спасения жизни и **восстановления здоровья граждан** и может осуществляться на основе соблюдения законодательства Российской Федерации и прав человека в соответствии с гуманными принципами, провозглашенными международным сообществом, **при этом интересы человека долж-**

ны превалировать над интересами общества или науки [1].

Исходя из этого, статья 1 названного Закона предусматривает, что **трансплантация органов и(или) тканей от живого донора или трупа применяется только в случае, если другие медицинские средства не могут гарантировать сохранение жизни больного (реципиента) либо восстановление его**

Для корреспонденции: Кирилова Ирина Анатольевна. Адрес: 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17. Тел. (913) 958-09-61. E-mail: ikirilova@niito.ru; IrinaKirilova71@mail.ru

Corresponding author: Irina Kirilova. Address: 17, Frunze str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation. Phone: (913) 958-09-61. E-mail: ikirilova@niito.ru; IrinaKirilova71@mail.ru

здоровья; изъятие органов и(или) тканей у живого донора допустимо только в случае, если его здоровью по заключению консилиума врачей-специалистов не будет причинен значительный вред, и может иметь место исключительно с согласия живого донора; органы и(или) ткани человека не могут быть предметом купли-продажи; купля-продажа таких органов и(или) тканей, а также реклама этих действий влекут уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Для подтверждения актуальности вопроса рассмотрим варианты клинических примеров из профильной научной литературы, представленные В.С.И. Majoor et al. [2].

Клинический пример № 1

*Пациентка 17 лет. DS: фиброзная дисплазия левой бедренной кости в проксимальной трети. **Оперативное лечение:** резекция образования, пластика двумя кортикальными аллотрансплантатами из малоберцовой кости (рис. 1).*

Пациентка была снята с дальнейшего контроля с хорошей функцией и без боли [2].

Клинический пример № 2

Пациент 15 лет. DS: фиброзная дисплазия шейки правой бедренной кости (рис. 2).

Оперативное лечение: резекция образования, пластика кортикальным аллотрансплантатом из малоберцовой кости [2].

В клинических случаях № 1 и № 2 для костной пластики и восстановления здоровья пациента использовался альтернативный «золотому стандарту», т. е. оптимальному набору характеристик, костно-пластический материал – аллокость, а именно – кортикальный аллотрансплантат из малоберцовой кости.

Клинические примеры приведены в одной публикации. Несмотря на то что оперативное лечение выполнено с соблюдением аналогичных подходов и хирургической техники, в контрольные сроки получен прямо противоположный результат. В случае № 1 лечение оказалось эффективным, и рентгенологически определяется перестройка костного трансплантата, а в случае № 2 наблюдается рассасывание аллотрансплантата и рецидив заболевания той же локализации [2].

Клинические примеры приведены авторами из Нидерландов, где правовые вопросы использования аллокости решены. Возможно ли использовать кость аллогенного происхождения на территории Российской Федерации? И как это сделать, чтобы соблюсти все нормы российского законодательства?

В понятии «медицинская деятельность» закреплено, что это профессиональная деятельность по



До операции

Контроль через 3 мес.

Контроль через 7 лет

Рис. 1. Рентгенограммы пациентки с обширным поражением проксимального отдела бедренной кости с эффектом «матового стекла» и истончением кортикального слоя: а – состояние до операции, диагноз «фиброзная дисплазия» подтвержден гистологически, проведена имплантация двух аллотрансплантатов малоберцовой кости; б – контроль через 3 месяца: отмечено постепенное выравнивание костной плотности с интактной (неповрежденной) костью; в – через 7 лет после операции: рентгенологически положительная динамика с формированием архитектоники кости в зоне операции [2]

Fig. 1. Radiographs of a patient with an expansive lesion in the proximal femur with a ground glass aspect and cortical thinning: а – preoperative condition, the diagnosis of fibrous dysplasia was histologically confirmed and the patient was treated with implantation of two fibular strut grafts; б – control at 3 months: strut grafts gradually incorporated in vital bone with intact (undamaged) bone; в – 7 years after surgery: radiologically positive dynamics with the formation of bone architectonics in the area of surgery [2]

оказанию медицинской помощи, проведению медицинских экспертиз, медицинских осмотров и медицинских освидетельствований, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и профессиональная деятельность, связанная с трансплантацией (пересадкой) органов и(или) тканей, обращением донорской крови и(или) ее компонентов в медицинских целях (статья 2 Федерального закона № 323-ФЗ) [3].

Медицинская деятельность, согласно статье 12 Федерального закона от 4 мая 2011 года № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности», подлежит лицензированию [4].

Таким образом, для допуска государственного/муниципального учреждения к оказанию медицинской помощи по трансплантации органов и(или) тканей к осуществлению медицинской деятельности, связанной с донорством органов и(или) тканей для трансплантации, учреждение должно выполнить следующие требования:

- получить лицензию на соответствующие работы (услуги);
- войти в перечни учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека, которые утверждает Минздрав России совместно с Российской академией медицинских наук [5].

Кроме того, одно из основных лицензионных требований при оформлении лицензии на медицинскую деятельность – соблюдение медицинской организацией порядка оказания медицинской помо-

щи, утверждаемого уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательного для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями (статья 37 Федерального закона № 323-ФЗ) [3].

Если применять к деятельности по изготовлению костных трансплантатов из головок бедренной кости после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава законодательство РФ о трансплантации органов и тканей человека в полном объеме, то требуется лицензировать медицинские организации на работы (услуги) по заготовке и хранению органов и тканей человека для трансплантации (табл. 1). Причем лицензионные требования в части деятельности по заготовке удаленных головок бедренной кости в Порядке по трансплантации № 567н не определены. Кроме того, требуется включение медицинских организаций в Перечни № 738н/3. В данном случае противоречия давно устранены, поскольку все институты и центры травматологии и ортопедии присутствуют в перечнях организаций, осуществляющих и забор, и трансплантацию органов и(или) тканей.

Если данные изменения реализуемы в каком-либо объеме в многопрофильных стационарах, то для монопрофильных клиник и федеральных центров это представляет проблему, поскольку требует больших ресурсных затрат, целесообразность которых не является очевидной (табл. 1, 2).

Если же применять к указанной деятельности 323-ФЗ, нормы о медицинских отходах, то лицензировать

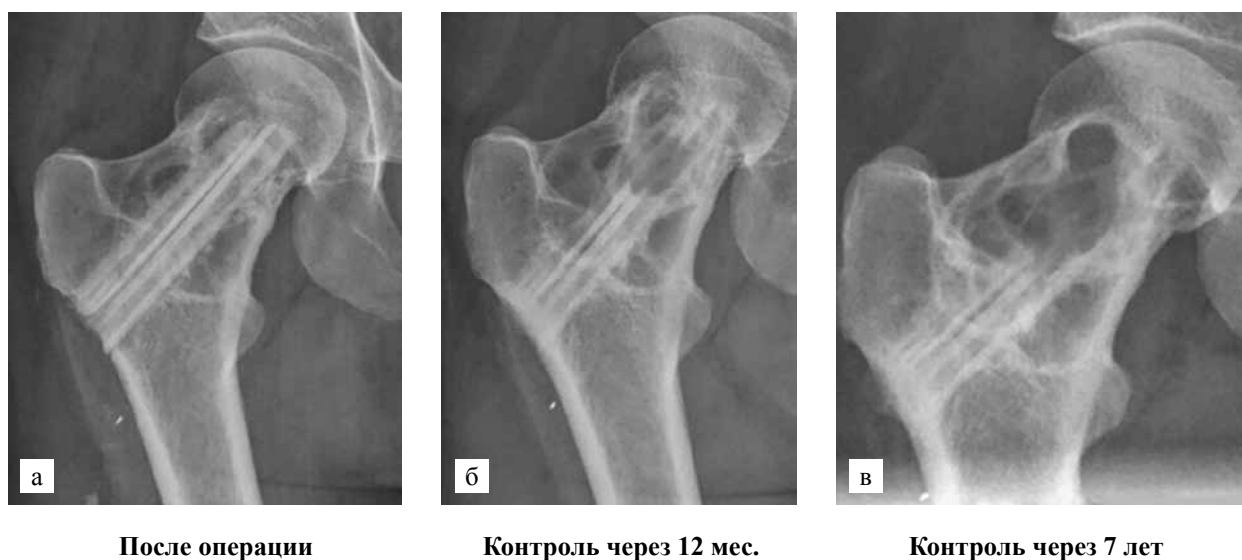


Рис. 2. Рентгенограммы шейки правой бедренной кости в динамике: а – после операции: видны два кортикальных аллотрансплантата из малоберцовой кости в очаге поражения с минимальным соприкосновением с сохраненной костью проксимально; б – через 1 год резорбция трансплантата постепенно увеличивается; в – через 7 лет трансплантат-распорка резорбируется по всей длине диаметра, теряя свою стабилизирующую функцию

Fig. 2. Dynamic radiographs of the right femoral neck: а – the radiograph is made postoperatively and shows two fibular strut grafts that cross the dysplastic lesion but have minimal contact with vital bone proximally; б – after 1 year, graft resorption gradually increases; в – after 7 years, strut graft is resorbed over the full length of the diameter, losing its stabilizing function

медицинские организации на работы (услуги) по заготовке и хранению органов и тканей человека для трансплантации и включать их в Перечни № 738н/3 не требуется. Деятельность будет осуществляться в рамках лицензии на работы (услуги) по «травматологии и ортопедии».

В РФ медицинскую помощь по хирургии (трансплантация органов и(или) тканей человека), медицинскую деятельность по изъятию, хранению органов и(или) тканей человека для трансплантации могут осуществлять государственные и муниципальные медицинские организации, которые в установленном порядке получили лицензию на указанные виды медицинской деятельности.

Кроме того, в соответствии с Законом РФ «О трансплантации органов и(или) тканей человека» от 22 декабря 1992 года № 4180-1 (статья 4) такие медицинские организации должны быть включены в Перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека, который утверждает Минздрав России и РАН [5–7]. При этом порядок их включения и исключения в указанный Перечень в законодательстве РФ не определен, из-за чего медицинские

учреждения, решающие организовать на своей базе донорскую и(или) трансплантационную программу, сталкиваются с известной правовой коллизией: в каком порядке им следует лицензироваться и включаться в Перечень? Новый Перечень учреждений здравоохранения утвержден приказом Минздрава России и РАН от 10 ноября 2022 года № 738н/3. В него вошли 210 медицинских организаций, осуществляющих забор и заготовку органов и(или) тканей человека, и 106 медицинских организаций, осуществляющих трансплантацию органов и(или) тканей человека.

В соответствии со статьей 2 Закона РФ «О трансплантации органов и(или) тканей человека» Минздрав России и РАН совместным приказом определяют Перечень органов и(или) тканей человека – объектов трансплантации. Действующий Перечень утвержден приказом от 4 июня 2015 г. № 306н/3 [8], в котором содержится всего 25 позиций (табл. 3). Семь позиций Перечня соответствуют видам трансплантаций солидных органов, которые выполняются по программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ВМП2), еще 1 – это трансплантация костного мозга и гемо-

Таблица 1

Проблемы лицензирования работ (услуг)
Challenges with the licensing of works (services)

Лицензия на «трансплантологию» Реализация в полном объеме требований действующего Порядка (Приказ МЗ РФ № 567н от 21.12.2012 г.)	Изменение штатной и организационной структуры учреждения Создание новых отделений:
	• хирургического отделения, осуществляющего трансплантацию • отделения гемодиализа • патологоанатомического отделения • отделений терапевтического профиля • отделения координации донорства органов • лаборатории клинической иммунологии
	Дополнительное оснащение: – ангиограф – аппарат для гемодиализа и гемофильтрации – масс-спектрометр
	Обучение узкопрофильных специалистов (травматологов-ортопедов, офтальмологов, кардиохирургов) по дополнительным специальностям: – «хирургия» – «трансплантация органов и(или) тканей»

Таблица 2

Проблемы лицензирования работ (услуг) в зависимости от вида донорства
Challenges with the licensing of works (services) depending on the type of donation

Виды донорства	
Прижизненное	Кадаверное
• Лицензионные требования в части деятельности по заготовке удаленных головок бедренной кости не определены (трансплантат) • Лицензирование данного вида мед. деятельности не требуется (мед. отходы)	• Лицензирование данного вида мед. деятельности на базе бюро СМЭ • Лицензирование данного вида деятельности организации на базе пат. анатомических отделений мед. учреждений (при отсутствии своего)

поэтических стволовых клеток (ВМП2). Остальные 17 позиций Перечня – это ткани, которые могут быть не только трансплантированы, но и использованы для производства медицинских изделий и их применения в реконструктивно-пластической хирургии,

Таблица 3

Перечень органов и(или) тканей человека – объектов трансплантации

List of human organs and(or) tissues – objects of transplantation

№ пп	Органы (ткани)
1	Амниотическая оболочка
2	Белочная оболочка яичка
3	Васкуляризированный комплекс мягких тканей, включающий слой кожи, жировую клетчатку и мышцы
4	Верхняя конечность и ее фрагменты
5	Височная фасция
6	Глазное яблоко (роговица, склера, хрусталик, сетчатка, конъюнктивы)
7	Кишечник и его фрагменты
8	Комплекс «сердце–легкое»
9	Кости свода черепа
10	Костный мозг и гемопоэтические стволовые клетки
11	Легкие
12	Нижняя конечность и фрагменты
13	Нижняя челюсть
14	Печень
15	Поджелудочная железа с 12-перстной кишкой
16	Подкожно-жировая клетчатка подошвенной области
17	Почки
18	Селезенка
19	Сердце
20	Серозная капсула печени
21	Сосуды (участки сосудистого русла)
22	Трахея
23	Фиброзная капсула почки
24	Эндокринные железы (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа, паращитовидная железа, слюнная железа, яичко)
25	Клетки, предназначенные для замещения (выполнения) присущих им функций в организме, которые получены (заготовлены) из биологического материала в результате его измельчения, гомогенизации, ферментативной обработки, удаления нежелательных компонентов, селективного отбора клеток и(или) их обработки с целью удаления консервирующих (пресервирующих) агентов в случае их хранения и которые не содержат иных субстанций (объектов), за исключением воды, кристаллоидов, стерилизующих, консервирующих и(или) пресервирующих агентов, а также биологический материал для их получения (заготовки)

травматологии и ортопедии, стоматологии, офтальмологии [7, 9].

Именно «тканевая часть» Перечня вызывает больше всего вопросов у специалистов, так как правовой статус и количество тканей в зависимости от технологии их получения, обработки, регистрации и применения может существенно изменяться. Ткани, не представленные в Перечне, выпадают из правового регулирования для клинического применения, например хрящ, кость, связки, твердая мозговая оболочка, перикард, сосуды и др.

Смущают также формулировки пп. 4 и 12 – «верхняя конечность и ее фрагменты» и «нижняя конечность и фрагменты», поскольку пересадку верхней конечности как тканевого комплекса вряд ли под этим подразумевали. Скорее всего, здесь имеются в виду фрагменты различных тканей, топографически расположенные в данном сегменте скелета. Однако отсутствие уточнений в нормативной документации ограничивает планомерную работу по направлению.

Одним из подходов к решению данной проблемы может быть укрупнение позиций Перечня с учетом мировой практики, классификаторов органов и тканей человека для трансплантации, разработанных в других странах. Ниже представлен Перечень объектов трансплантации, составленный с учетом классификатора Комитета Совета Европы по трансплантации органов (CD-P-TO) (табл. 4) [9].

В соответствии со статьей 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ медицинская помощь организуется и оказывается:

- в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи;
- в соответствии с порядками оказания медицинской помощи;
- на основе клинических рекомендаций;
- с учетом стандартов медицинской помощи.

Медицинскую помощь по трансплантации органов, медицинскую деятельность, связанную с донорством органов и(или) тканей для трансплантации, регулирует Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», утвержденный приказом Минздрава России от 31 октября 2012 года № 567н (далее – Порядок) [10]. Указанный Порядок нуждается в актуализации и дополнении.

В материале, опубликованном в научном профильном журнале в 2022 году [11], фигурирует следующая фраза:

«Действие Порядка не распространяется:

- на медицинскую помощь по трансплантации фрагментов глазного яблока (роговица, склера, хрусталик, сетчатка, конъюнктивы), которая оказывается в соответствии с порядком оказания ме-

- на медицинскую помощь по профилю «офтальмология» в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по офтальмологии;
- на медицинскую помощь по трансплантации фрагментов опорно-двигательного аппарата (кости, хрящи, связки, фасции, сухожилия, мышцы, кожа), которая оказывается в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия», в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по травматологии и ортопедии [12];
- на медицинскую помощь с применением медицинских изделий, для приготовления которых были использованы тканевые компоненты;

Таблица 4

Перечень органов и(или) тканей человека по Регистру CD-P-TO, ежегодно публикуемый в журнале Newsletter Transplant [9]

List of human organs and(or) tissues according to the CD-P-TO Register, published annually in the Newsletter Transplant Journal [9]

№ пп	Органы
1	Почка
2	Печень
3	Сердце
4	Легкое
5	Сердечно-легочный комплекс
6	Поджелудочная железа
7	Поджелудочная железа с двенадцатиперстной кишкой
8	Кишечник и его фрагменты
	Ткани
9	Кости
10	Связки
11	Сухожилия
12	Фасции
13	Хрящи
14	Скелетные мышцы
15	Ткани глаза (роговица, склера, хрусталик, сетчатка, конъюнктивы)
16	Кожа
17	Сосуды
18	Клапаны сердца
19	Амниотическая мембрана
20	Плацента
21	Костный мозг и гемопоэтические стволовые клетки
22	Жировая ткань
23	Ткань поджелудочной железы
24	Эндокринные железы
25	Трахея
26	Неклассифицированные ткани

- на медицинскую деятельность, связанную с заготовкой трупных тканей человека в условиях танатологических отделений бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомических отделений медицинских организаций;
- на медицинскую деятельность, связанную с заготовкой трупных тканей человека в целях приготовления медицинских изделий» [11].

Однако в нормативно-правовых документах какие-либо ссылки и трактовки отсутствуют (рис. 3), что опять же может быть истолковано в настоящее время только как мнение руководителя профильного департамента Минздрава России и главного внештатного специалиста Минздрава России по направлению.

Таким образом, в настоящее время в законодательстве Российской Федерации существуют определенные «ножницы», заключающиеся в следующем.

Оказание медицинской помощи должно осуществляться в соответствии со стандартами и порядками оказания МП, т. е. с зарегистрированными медицинскими изделиями, а регистрация изделий на основе аллогенной ткани невозможна, поскольку источник «сырья» и легитимность получения аллогенной костной ткани и ее использования до конца не решены.

По мнению академика РАН, главного внештатного специалиста-трансплантолога Минздрава России Сергея Владимировича Готье, ключевым вопросом является актуализация нормативно-правовой базы в области донорства и трансплантации органов и тканей человека *на уровне субъекта РФ*.

В качестве примера системного нормативно-правового акта в области донорства и трансплантации на уровне субъекта РФ приводится приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 19 октября 2017 года № 737 «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю «хирургия» (трансплантация органов и тканей человека) в городе Москве», однако и данный документ, несмотря на название, посвящен исключительно организационным вопросам органного донорства, содержит пробелы в части тканей и может быть дополнен.

Рекомендовано ряд вопросов, подлежащих нормативно-правовому регулированию, перенести на уровень субъекта РФ, например следующие.

1. Порядок осуществления медицинской деятельности, связанной с донорством тканей в целях их трансплантации и(или) изготовления медицинских изделий.
2. Порядок взаимодействия с бюро судебно-медицинской экспертизы при осуществлении деятельности, связанной с донорством органов и(или) тканей в целях трансплантации.

3. Порядок ведения листа ожидания и распределения донорских тканей для трансплантации и(или) изготовления медицинских изделий.
4. Положение о региональном координационном центре органного и(или) тканевого донорства.
5. Положение о взаимодействии с медицинскими организациями, осуществляющими деятельность в области донорства и(или) трансплантации органов и(или) тканей на территории других субъектов РФ.
6. Реестры медицинских организаций, осуществляющих медицинскую деятельность, связанную с донорством и(или) трансплантацией органов и(или) тканей.
7. Типовые формы документации при осуществлении медицинской деятельности в области донорства и(или) трансплантации органов и(или) тканей [13].

Хотелось бы отметить, что данное утверждение входит в противоречие с ФЗ-323, в соответствии с которым *все граждане РФ имеют право на качественное оказание медпомощи вне зависимости от места проживания*. Перенос же регуляторной базы на уровень региона допускает наличие региональных различий в столь ответственном направлении деятельности и делает потребность нормативно-правового регулирования жизненно важным как для отрасли в целом, так и для специалистов и пациентов.

Еще в 2016 году был проведен анализ законодательства РФ относительно правовых норм, регули-

рующих донорство и трансплантацию тканей, также были проанализированы обращения, поступившие к главному внештатному специалисту-трансплантологу Минздрава России по данному вопросу.

На основании проведенного исследования сделан вывод о том, что *«Пробелы и коллизии в правовом регулировании донорства и трансплантации тканей в РФ имеют место, являются существенными и должны быть устранены. Это является одним из базовых условий для дальнейшего развития тканевой трансплантологии в РФ»* [14].

В качестве приоритетных задач совершенствования нормативно-правовой базы были сформулированы следующие задачи.

1. Устранить правовую коллизию «лицензирование – перечни» в Постановлении Правительства РФ от 16 апреля 2012 года № 291 (см. пункт 4, подпункт 3, абзац 2).
2. Уточнить перечень лицензируемых работ и услуг по профилю «трансплантация» в соответствии с объектом (видом) трансплантации. Проработать вопрос государственного надзора за производством и оборотом медицинских изделий с использованием тканей человека (часть 5 статьи 38 в 323-ФЗ).
3. Разработать и утвердить Положение по заготовке донорских тканей, включая требования к стандарту оснащения и штату специалистов медицинских организаций для осуществления данной деятельности. Разъяснить правовой режим деятельности

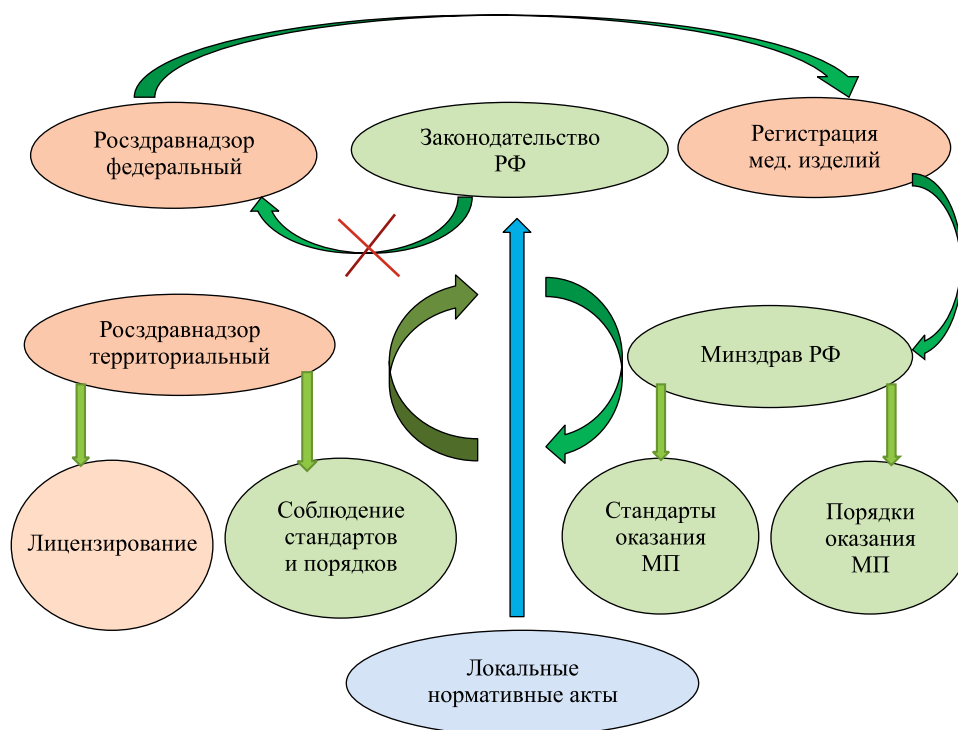


Рис. 3. Проблемы регулирования «тканевых банков»

Fig. 3. Tissue bank regulatory challenges

- по заготовке донорских тканей (статья 47 или статья 68 в 323-ФЗ).
4. Разработать и утвердить Положения о деятельности тканевых банков, внести соответствующие изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «офтальмология» (глазные банки), в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» (костные банки).
 5. Уточнить правовой статус деятельности по изготовлению костных трансплантатов из головок бедренной кости после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.
 6. Разработать и утвердить отдельные учетные и отчетные формы для донорства и трансплантации тканей человека, внести соответствующие изменения в приказ Минздрава России № 355н.
 7. Разработать методические рекомендации по заготовке донорских тканей, по работе тканевых банков.
 8. Дополнить государственную программу РФ «Развитие здравоохранения» мероприятиями по тканевой трансплантологии, включая деятельность бюро судебно-медицинской экспертизы по заготовке донорских тканей и деятельность тканевых банков.

Данные задачи остаются актуальными и на сегодняшний день.

До настоящего времени нормативно-правовое регулирование претерпевает изменения, но, к сожалению, оно касается исключительно органного донорства. При этом в названии нормативных документов всегда фигурирует слово «ткани». Именно поэтому выход каждого Приказа или дополнения к Приказам Минздрава России вызывает интерес у специалистов, занимающихся исключительно вопросами заготовки и использования тканей в рамках отдельных хирургических специальностей.

Ярким примером может служить такое направление, как «травматология и ортопедия».

В РФ ежегодно выполняется 30–35 тысяч операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, а потребность, по экспертным оценкам, составляет не менее 100 тысяч операций в год [15]. После таких операций остается ценный биоматериал – удаленные головки бедренной кости. После ряда манипуляций он может быть использован в реконструктивно-пластических операциях для замещения дефектов костной ткани. До настоящего времени правовой статус деятельности по изготовлению костных трансплантатов из головок бедренной кости после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава не определен, что несколько затрудняет развитие данной технологии в стране.

Весь процесс работы с донорскими тканями можно разделить на три основных этапа [16, 17]:

- донорство;
- хранение, обработка и стерилизация;
- клиническое применение.

Нужно помнить, что ткань человека – уникальная биологическая структура. По своему строению и функциональным свойствам любая ткань неповторима и в случаях массивных повреждений или патологических изменений может быть невозможна за счет собственных регенеративных ресурсов.

Аутологичные ткани для трансплантации считаются «золотым стандартом», но в случаях, когда их применение ограничено или невозможно, первой альтернативой становятся аллогенные ткани.

В отличие от органной трансплантации, где главный принцип – сохранение жизнеспособности органа, при пересадке аллогенных тканей решающее значение имеет сохранность их биологической активности и структуры (после обработки и стерилизации), которая и определяет в конечном итоге положительный результат лечения [18, 19].

В мировой клинической практике головка бедренной кости выделена как отдельная единица среди донорских тканей прижизненных доноров. Резецированная головка бедренной кости – доступный донорский материал, пригодный для дальнейшего использования как в виде нативного (свежезамороженного) трансплантата, так и в виде других, различных по форме, способу обработки и стерилизации биоматериалов, изготовленных на ее основе.

На территории РФ организационно-функциональная модель заготовки головок бедренных костей (ГБК) с составлением блок-схем процесса и обеспечением обязательной документацией предложена в 2009 году [20]. Впервые в отечественной литературе представлена система на основе процессного подхода, освещающая вопросы организационного, этического и технического характера с учетом существующей нормативно-правовой базы. А отработка данного процесса позволяла сохранить ценный биопластический материал, необходимый не только для ревизионных вмешательств на крупных суставах, но и для другой патологии, сопряженной с дефицитом костной ткани, в условиях отдельного учреждения.

Упомянутая выше этапность процессов работы с донорскими тканями приведена для лучшего понимания того, что разные этапы в настоящее время находятся в зоне ответственности разных профессиональных сообществ и нормативно-правовых регламентов [17, 19].

По действующему законодательству, изъятие тканей разрешено с научными, учебными и лечебными целями – эти цели разные по своей сути. Работа с донорскими тканями требует государственного регулирования.

По мнению главного специалиста-трансплантолога Минздрава России, к данному биоматериалу

нецелесообразно применять законодательство РФ о трансплантации органов и тканей человека, поскольку в этом случае операции эксплантации ткани у донора и трансплантации ткани реципиенту не выполняются. Материал получают в результате операции эндопротезирования тазобедренного сустава, проведенной пациенту по медицинским показаниям, и используют после его глубокой переработки в качестве медицинского изделия у нескольких пациентов при выполнении им реконструктивно-пластических операций для замещения дефектов костной ткани. По своей сути данный биоматериал – это медицинские отходы, так как, согласно законодательству РФ, медицинские отходы включают в себя анатомические отходы, образующиеся в процессе осуществления медицинской деятельности. К сожалению, 323-ФЗ в статье 49 не предусматривает возможности (не устанавливает правил) переработки анатомических медицинских отходов в медицинские изделия [21].

В данном вопросе мы готовы согласиться с С.В. Готье и считаем, что законодательство о трансплантации к направлению подходит лишь выборочно. Любой биоматериал, забранный даже в ходе операции, до прохождения процедур технологической обработки должен быть подвергнут диагностике на отсутствие рисков передачи гемотрансмиссивных инфекций. Альтернативного способа диагностики, кроме дополнительного обследования пациента как донора тканей, в арсенале специалистов не существует. И именно данный этап подготовки тканей попадает в зону регулирования в соответствии с направлением «трансплантология», поскольку в предоперационном периоде у пациента осуществляют забор крови для ПЦР (полимеразная цепная реакция) и ИФА (иммуноферментный анализ) – диагностики инфекционных процессов. Несмотря на то что госпитализация является плановой и обязательный объем обследований, включая гемотрансмиссивные инфекции, уже проведен, даже на этом этапе дополнительного обследования пациента как донора инфекции выявляются в 10–15% случаев.

В отношении пациентов, от которых остаются удаленные после протезирования головки бедренной кости, должны применяться правила об информированном добровольном согласии (статья 20 в 323-ФЗ) использования их биоматериала для получения медицинских изделий. Что касается производства и использования костных трансплантатов – применяются нормы статьи 38 в 323-ФЗ о медицинских изделиях [21].

В настоящее время в России нет единых руководящих указаний, которые бы регламентировали работу с данным донорским материалом, нет четкого определения, классифицирующего этот биоматериал, нет объективной информации как по количеству операций первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, так и по количеству резецированных головок

бедренной кости и их дальнейшему применению. Тем не менее постоянно предпринимаются попытки стандартизации технологических процессов разными учреждениями на своих базах.

Основываясь на предложенной заведующим (1962–1973) лабораторией заготовки и консервации биотканей ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна Владимиром Ильичом Савельевым концепции массовой заготовки аллотканей в любых условиях, а не только в асептической обстановке операционного зала, были подготовлены предложения стандартизации деятельности тканевых банков России. Однако дальнейшего развития процесса стандартизации направления с формированием нормативно-правовых актов в масштабах Российской Федерации, к сожалению, не произошло [20, 22, 23].

Профильные учреждения, как правило, пользуются внутренними инструкциями, разработанными и утвержденными с учетом существующих правовых норм.

Подтверждением могут служить появляющиеся публикации [17–120, 24] и методические рекомендации [25]. Методические рекомендации Департамента города Москвы «Обеспечение безопасности и контроль качества аллогенных трансплантатов тканей человека» от 2022 года, согласованные главным внештатным специалистом по трансплантологии Департамента здравоохранения города Москвы, полностью описывают процессы и подходы, используемые в тканевых банках Российской Федерации. Эти рекомендации опираются на различные нормативные документы, пока не сформированные в стройную систему, но обеспечивают максимальную безопасность и эффективность. При этом часть документов относится к законодательству по донорам, а часть – к регулирующим документам по медицинским изделиям. Но опять же, все должны понимать, что изолированно использовать нормативы, касающиеся медицинских изделий, не представляется возможным. Это обусловлено тем, что «сырьем» являются не металлы и пластики, которые могут быть унифицированы, а речь идет о фрагментах тканей человека, т. е. стандартизация может касаться только критериев выбора доноров, инфекционной безопасности, структурной целостности, технологического процесса обработки, включая финишную стерилизацию и бактериологический контроль.

В настоящее время в Российской Федерации работа с тканями и их компонентами полностью урегулирована только по крови и ее компонентам. Остальные ткани и их компоненты находятся вне правового поля, что резко затрудняет как процесс их производства, так и применение в клинической практике [24].

Таким образом, работа с донорскими тканями подразумевает комплексное межпрофессиональное взаимодействие, все этапы которого должны быть

регламентированы [17, 19]. Создание единого понятийного аппарата, единых правил работы, стандартов, инструкций, клинических рекомендаций по работе с донорскими тканями, а также их достаточное нормативно-правовое сопровождение будут способствовать развитию тканевой трансплантологии, биоимплантологии и тканевой инженерии, что, в свою очередь, откроет широкие возможности для разработки новых методов лечения заболеваний, повреждений, травм и их последствий [25].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Каракулина ЕВ, Хомяков СМ, Александрова ОА, Лысиков ИВ, Шеденко СВ, Готье СВ. Пути совершенствования нормативно-правового регулирования вопросов организации трансплантации (пересадки) органов и(или) тканей человека в Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2): 108–118. Karakulina EV, Khomyakov SM, Aleksandrova OA, Lysikov IV, Shedenko SV, Gautier SV. Ways of improving the legal regulation of human organ and tissue transplantation in the Russian Federation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 108–118. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-108-118>.
2. Majoor BCJ, Peeters-Boef MJ, van de Sande MA, Appelman-Dijkstra NM, Hamdy NA, Dijkstra PD. What is the role of allogeneic cortical strut grafts in the treatment of fibrous dysplasia of the proximal femur? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Mar; 475 (3): 786–795.
3. Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». *Zakon Rossiyskoy Federatsii ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v RF»*.
4. Постановление Правительства РФ от 1 июня 2021 г. № 852 «О лицензировании медицинской деятельности». *Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 1 iyunya 2021 g. № 852 «O litsenzirovanii meditsinskoy deyatel'nosti»*.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 738н/3 «Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека» от 10 ноября 2022 г. *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii № 738n/3 «Ob utverzhdenii perechnya uchrezhdeniy zdavookhraneniya, osushchestvlyayushchikh zabor, zagotovku i transplantatsiyu organov i(ili) tkaney cheloveka» ot 10 noyabrya 2022 g.*
6. Закон Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180 «О трансплантации органов и(или) тканей человека». *Zakon Rossiyskoy Federatsii ot 22 dekabrya 1992 g. № 4180 «O transplantatsii organov i(ili) tkaney cheloveka»*.
7. Готье СВ, Хомяков СМ. Альтернативный подход к формированию перечня учреждений здравоохра-
- нения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и тканей человека. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (S): 8–9. *Gautier SV, Khomyakov SM. Al'ternativnyy podkhod k formirovaniyu perechnya uchrezhdeniy zdavookhraneniya, osushchestvlyayushchikh zabor, zagotovku i transplantatsiyu organov i tkaney cheloveka. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (S): 8–9.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 306н/3 «Перечень органов и(или) тканей человека – объектов трансплантации» от 4 июня 2015 г. *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii № 306n/3 «Perechen' organov i(ili) tkaney cheloveka – ob'ektov transplantatsii» ot 4 iyunya 2015 g.*
9. Готье СВ, Хомяков СМ. Актуализация перечня объектов трансплантации, его унификация с зарубежными классификаторами. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (S): 10. *Gautier SV, Khomyakov SM. Aktualizatsiya perechnya ob'ektov transplantatsii, ego unifikatsiya s zarubezhnymi klassifikatorami. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (S): 10.
10. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», утвержденный приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н. *Poryadok okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «khirurgiya (transplantatsiya organov i(ili) tkaney cheloveka)», utverzhdennyy prikazom Minzdrava Rossii ot 31 oktyabrya 2012 g. № 567n.*
11. Готье СВ, Каракулина ЕВ, Хомяков СМ. Предмет порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)». *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (S): 6. *Gautier SV, Karakulina EV, Khomyakov SM. Predmet poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «khirurgiya (transplantatsiya organov i(ili) tkaney cheloveka)». Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (S): 6.
12. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия», утвержденный приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 901н. *Poryadok okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «travmatologiya i ortopediya», utverzhdennyy prikazom Minzdrava Rossii ot 31 oktyabrya 2012 g. № 901n.*
13. Готье СВ, Хомяков СМ. Совершенствование нормативно-правовой базы в области донорства и трансплантации органов и тканей человека на уровне субъекта Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (S): 8–9. *Gautier SV, Khomyakov SM. Sovershenstvovanie normativno-pravovoy bazy v oblasti donorstva i transplantatsii organov i tkaney cheloveka na urovne sub'ekta Rossiyskoy Federatsii. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (S): 8–9.
14. Готье СВ, Хомяков СМ. Пробелы и коллизии в правовом регулировании донорства и трансплантации

- тканей в Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (S): 16–17. *Gautier SV, Khomyakov SM*. Probely i kollizii v pravovom regulirovanii donorstva i transplantatsii tkaney v Rossiyskoy Federatsii. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (S): 16–17.
15. Готье СВ, Хомяков СМ. Правовой статус деятельности по изготовлению костных трансплантатов из головок бедренной кости после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (S): 18. *Gautier SV, Khomyakov SM*. Pravovoy status deyatel'nosti po izgotovleniyu kostnykh transplantatov iz golovok bedrennoy kosti posle operatsiy total'nogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (S): 18.
16. Воробьев КА, Шангина ОР, Загородний НВ, Смоленцев ДВ. Проблемы организации донорства, трансплантации и банкирования тканей в Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (S): 21–22. *Vorob'ev KA, Shangina OR, Zagorodniy NV, Smolentsev DV*. Problemy organizatsii donorstva, transplantatsii i bankirovaniya tkaney v Rossiyskoy Federatsii. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (S): 21–22.
17. Воробьев КА, Денисов АВ, Головкин КП, Комаров АВ, Хоминетс ВВ, Котив БН. К вопросу о статусе тканевых трансплантатов и регулировании работы с донорскими тканями в Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (S): 32. *Vorob'ev KA, Denisov AV, Golovko KP, Komarov AV, Khominets VV, Kotiv BN*. K voprosu o statuse tkanevykh transplantatov i regulirovaniy raboty s donorskimi tkanyami v Rossiyskoy Federatsii. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (S): 32.
18. Тихилов РМ, Самойлов АС, Божкова СА, Готье СВ, Хомяков СМ. Вопросы стандартизации и нормативно-правового регулирования при работе с головками бедренных костей прижизненных доноров. *Материалы Всероссийской научной конференции «Современные проблемы гистологии и патологии скелетных тканей»*. Под ред. Р.В. Деева. Рязань, 2018: 81–83. *Tikhilov RM, Samoylov AS, Bozhkova SA, Gautier SV, Khomyakov SM*. Voprosy standartizatsii i normativno-pravovogo regulirovaniya pri rabote s golovkami bedrennykh kostey prizhiznennykh donorov. *Materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii «Sovremennye problemy gistologii i patologii skeletnykh tkaney»*. Pod red. R.V. Deeva. Ryazan', 2018: 81–83.
19. Хоминетс ВВ, Воробьев КА, Соколова МО, Иванова АК, Комаров АВ. Аллогенные остеопластические материалы для реконструктивной хирургии боевых травм. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022 Oct; 41 (3): 309–314. *Khominets VV, Vorobev KA, Sokolova MO, Ivanova AK, Komarov AV*. Allogeneic osteoplastic materials for reconstructive surgery of combat injuries. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022 Oct; 41 (3): 309–314. <https://doi.org/10.17816/rmmar109090>.
20. Кирилова ИА, Подорожная ВТ, Садовой МА, Бедорева ИЮ. Система менеджмента качества в обеспечении лечебно-диагностического процесса трансплантатами. *Технология живых систем*. 2009; 6 (4): 21–29. *Kirilova IA, Podorozhnaya VT, Sadovoy MA, Bedoreva IYu*. Sistema menedzhmenta kachestva v obespechenii lechebno-diagnosticheskogo protsessa transplantatami. *Tekhnologiya zhivyykh sistem*. 2009; 6 (4): 21–29.
21. Калинин АВ. Пути совершенствования системы обеспечения лечебных учреждений травматолого-ортопедического профиля консервированными биоимплантатами (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2003; 452. *Kalinin AV*. Puti sovershenstvovaniya sistemy obespecheniya lechebnykh uchrezhdeniy travmatologo-ortopedicheskogo profilya konservirovannymi bioimplantatami (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie): dis. ... dokt. med. nauk. SPb, 2003; 452.
22. Кирилова ИА, Фомичев НГ. Вопросы репаративной регенерации в вертебрологии: исторический обзор работ учеников профессора Цивьяна Я.Л. *Хирургия позвоночника*. 2020; 17 (4): 102–112. *Kirilova IA, Fomichev NG*. Issues of reparative regeneration in vertebral surgery: a historical review of the studies of apprentices of Professor Ya.L. Tsivyan. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2020; 17 (4): 102–112. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.14531/ss2020.4.102-112>.
23. Миронов АС, Боровкова НВ, Макаров МС, Пономарев ИН, Андреев ЮВ. Банки тканей. Мировой опыт. История развития и современные подходы. *Трансплантология*. 2021; 13 (1): 49–62. *Mironov AS, Borovkova NV, Makarov MS, Ponomarev IN, Andreev YuV*. Tissue banks. World experience. The history of development and current approaches. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021; 13 (1): 49–62. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-49-62>.
24. Методические рекомендации Департамента города Москвы «Обеспечение безопасности и контроль качества аллогенных трансплантатов тканей человека». № 67 от 1 августа 2022 года. *Metodicheskie rekomendatsii Departamenta goroda Moskvy «Obespechenie bezopasnosti i kontrol' kachestva allogennykh transplantatov tkaney cheloveka»*. № 67 ot 1 avgusta 2022 goda.
25. Кирилова ИА, Алейник ДЯ, Басанкин ИВ, Божкова СА, Боровкова НВ, Воробьев КА и др. Терминология и понятийный аппарат тканевого донорства и банкирования тканей: междисциплинарный консенсус экспертов (часть 1). *Хирургия позвоночника*. 2023; 20 (4): 92–98. *Kirilova IA, Aleynik DY, Basankin IV, Bozhkova SA, Borovkova NV, Vorobyev KA et al*. Terminology and conceptual apparatus of tissue donation and tissue banking: interdisciplinary expert consensus (Part 1). *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2023; 20 (4): 92–98. doi: 10.14531/ss2023.4.92-98.

Статья поступила в редакцию 19.03.2023 г.
The article was submitted to the journal on 19.03.2023

ДОНОРСТВО ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ. ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.В. Пашков¹, М.Г. Минина^{1, 2}, Н.В. Грудинин¹, В.К. Богданов¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Глобальное развитие трансплантологии сталкивается с рядом объективных препятствий, главным из которых является повсеместный дефицит донорских органов. Наиболее ярко выражено данное обстоятельство в клинической трансплантации легких. Развитие этого направления напрямую связано с более интенсивным освоением доступного донорского ресурса и поиском новых источников донорских органов, пригодных для трансплантации. Наряду с существующими методами увеличения количества пригодных для трансплантации легких все большее внимание привлекает трансплантация легких от доноров после остановки кровообращения. Эффективность данного подхода подтверждена международным сообществом трансплантации сердца и легких и заслуживает более пристального внимания со стороны отечественных специалистов.

Ключевые слова: трансплантация легких, донорство легких, остановка эффективного кровообращения, смерть головного мозга, остановка сердца, гипоксический некробиоз.

LUNG DONATION AFTER CARDIAC ARREST. CHALLENGES AND OPPORTUNITIES. LITERATURE REVIEW

I.V. Pashkov¹, M.G. Minina^{1, 2}, N.V. Grudin¹, V.K. Bogdanov¹

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

² Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

The global development of transplantology faces several objective obstacles. One of the major ones is widespread organ shortage. This is most pronounced in clinical lung transplantation (LT). The development of this area is directly connected with more intensive development of available donor resources and search for new sources of donor organs that are suitable for transplantation. Along with the existing methods of increasing the number of lungs suitable for transplantation, LT with donation after cardiac death (DCD) is attracting increasing attention. The effectiveness of this approach has been confirmed by the International Society for Heart and Lung Transplantation and deserves more attention from Russian specialists.

Keywords: lung transplantation, lung donation, effective circulatory arrest, brain death, cardiac arrest, hypoxic necrobiosis.

Трансплантация легких является единственным эффективным способом излечения терминальной дыхательной недостаточности на фоне хронических заболеваний легких различной этиологии, резистентных к прочим существующим способам лечения.

В России трансплантация легких может быть охарактеризована как сравнительно молодое направление. Количество выполненных трансплантаций (национальный опыт) уступает опыту европейских стран и стран Северной Америки в отличие от выпол-

Для корреспонденции: Пашков Иван Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (905) 521-36-67. E-mail: dr.pashkov.ivan@gmail.com

Corresponding author: Ivan Pashkov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (905)521-36-67. E-mail: dr.pashkov.ivan@gmail.com

няемых трансплантаций других солидных органов. По состоянию на январь 2024 года в РФ выполнено 207 трансплантаций легких, включая 17 трансплантаций комплексов «сердце–легкие».

Поиск путей решения проблемы дефицита донорских легких, пригодных к трансплантации, является приоритетной задачей дальнейшего развития данного направления клинической трансплантологии.

Накопленный международный опыт демонстрирует ряд перспективных направлений по улучшению количественных и качественных показателей трансплантации легких, связанных с совершенствованием хирургических подходов при операции реципиентам. Возможно более интенсивное использование доступного донорского ресурса путем выполнения двух однологичных трансплантаций вместо одной двулегочной, результаты которых, по мнению ряда авторов, сопоставимы [1], выполнения лобарной трансплантации [2], сплит-трансплантации легких пациентам малых антропометрических параметров [3], трансплантации двух долей легких от 2 живых доноров [4–6].

Другой путь предполагает расширение критериев донора органов для трансплантации без ущерба для результатов трансплантации [7, 8], а именно применение в рамках кондиционирования мультиорганного донора методов рекрутмента легких [9, 10], использование легких субоптимального донора с последующим проведением нормотермической экстракорпоральной перфузии легких [11, 12].

Перечисленные опции используются преимущественно в условиях донорства после констатации смерти головного мозга (далее донор со смертью мозга – ДСМ) при сохраненном кровообращении у донора.

Необратимое повреждение органов и тканей человека в результате остановки сердца происходит в связи с развитием гипоксии и ишемии. Толерантность солидных органов к воздействию гипоксии различается в широких пределах. Гипоксия приводит к нарушению клеточного дыхания (окислительное фосфорилирование), в результате чего возникает острый дефицит макроэргических соединений (в первую очередь АТФ), увеличивается концентрация его метаболитов (АДФ, АМФ и т. д.), в связи с чем дальнейшее энергообеспечение осуществляется по анаэробному типу. Восполнение дефицита АТФ происходит за счет реакции анаэробного гликолиза. Происходит быстрое истощение запасов гликогена, накопление продуктов (метаболитов) гликолитических реакций – молочной и пировиноградной кислоты, что приводит к «закислению» внутриклеточной среды и подавлению анаэробного гликолиза. Энергообеспечение клетки полностью прекращается. Прекращаются все клеточные энергозависимые реакции. Нарушается трансмембранный перенос

ионов калия и натрия против градиента концентрации. Нарушается клеточный гомеостаз. Пассивная проницаемость клеточной мембраны приводит к росту внутриклеточного натрия и дефициту калия, нарушению процессов реполяризации, подавлению функциональной активности, утрате потенциала действия. Избыточное внутриклеточное содержание натрия приводит к клеточной гипергидратации. Высокая внутриклеточная концентрация кальция, поступающего через неработающие потенциалзависимые кальциевые каналы, приводит к активации мембранных фосфолипаз, ядерных эндонуклеаз. Вся совокупность происходящих процессов, каскад биохимических реакций приводит к повреждению мембран клетки и ее структурных элементов вплоть до клеточной гибели [13, 14].

Таким образом, вышеописанный механизм ограничивает допустимые сроки получения жизнеспособного донорского органа, а в отдельных случаях делает его в принципе невозможным.

В рассматриваемом контексте легкие имеют неоспоримое преимущество относительно других солидных органов. При определенных условиях легкие могут противостоять явлениям тепловой ишемии, так как клетки легочной паренхимы исходно приспособлены к поглощению кислорода из альвеолярного газа и поэтому меньше нуждаются в оксигенации за счет перфузии. Таким образом, в отношении легких тепловая ишемия не тождественна тканевой гипоксии.

Эта гипотеза была подтверждена в ряде экспериментальных исследований.

Egan et al. на модели собаки продемонстрировали принципиальную возможность трансплантации легких, изъятых в сроки до 4 часов после остановки кровообращения. Дизайн эксперимента заключался в трансплантации левого легкого от доноров через 1, 2, 4 часа после остановки сердца. Через час после трансплантации выполнялось лигирование легочной артерии и бронха правого легкого, после чего функция дыхания и газообмена осуществлялась исключительно за счет единственного трансплантированного легкого. Лучшие показатели выживаемости и газообмена были получены в группе с самым коротким сроком тепловой ишемии трансплантата. Все реципиенты легких, изъятых в течение 1 часа, благополучно перенесли контрольный 8-часовой период с удовлетворительными показателями газообмена. Два из пяти животных во второй группе (2 часа тепловой ишемии) продемонстрировали аналогичный результат. В третьей группе показатели газообмена и выживаемости оказались неудовлетворительными [15].

Через 2 года Ulicny Jr. et al. дополнили дизайн эксперимента Egan et al. постмортальной вентилиции легких на протяжении 4-часового периода тепловой ишемии, что при прочих равных обстоятельствах позволило добиться 100% 8-часовой выживаемости,

в то время как в группе без вентиляции легких показатели выживаемости были значительно ниже [16].

D'Armini et al. в серии экспериментов оценили и сравнили количество жизнеспособных клеток легких лабораторных крыс и их метаболическую активность в зависимости от проведения искусственной вентиляции легких. Количество нежизнеспособных клеток легких через 2, 4, 12 часов после остановки кровообращения и при отсутствии искусственной вентиляции легких составило 36, 52, 77% соответственно, в то время как постмортальная вентиляция позволила добиться достоверно лучших показателей: 13, 10, 26% в аналогичных контрольных точках ($p < 0,01$). Оценка уровня АТФ и его метаболитов в экспериментальных группах показала, что в случае вентиляции легких кислородом сохраняется процесс аэробного окисления и окислительного фосфорилирования (сравнительно более высокий уровень АТФ в контрольных точках), что ведет к сохранению метаболической активности, а следовательно, жизнеспособности [17].

Таким образом, проведение постмортальной вентиляции легких в эксперименте позволило сохранить жизнеспособность и функциональную активность клеток легочной паренхимы (если и не избежать, то значительно снизить интенсивность гибели клеток). Данные результаты могут быть достигнуты только при искусственной вентиляции легких с высоким содержанием кислорода в дыхательной смеси [18].

Возможность поддержания оксигенации легких после биологической смерти и прекращения самостоятельного дыхания донора путем продолжения искусственной вентиляции легких является важным преимуществом относительно прочих солидных органов в контексте трансплантации органов от донора после остановки кровообращения (далее донор с остановкой кровообращения – ДОК).

Перечисленные результаты исследования демонстрируют принципиальную возможность осуществления трансплантации легких, подвергшихся тепловой ишемии в организме донора. Эффективность такого подхода определяется продолжительностью экспозиции тепловой ишемии. Приемлемые сроки ишемии, по результатам ряда авторов, составляют до 4 часов, что позволяет рассматривать донора с остановкой кровообращения в том числе и как донора легких.

Концепция донорства легких после остановки кровообращения физиологически обоснована и по ряду признаков имеет важные преимущества относительно донорства легких после смерти головного мозга.

На сегодняшний день посмертное донорство органов от донора после констатации смерти головного мозга является общепринятым «золотым стандартом» клинической трансплантологии. События, приводящие к развитию данного состояния, чаще

всего носят острый характер – непосредственное травматическое воздействие с разрушением вещества головного мозга, сосудистые катастрофы, оказывающие влияние как за счет масс-эффекта с дислокацией структур, так и за счет поражения структур ствола головного мозга.

Рассматривая смерть головного мозга не как конечный результат, а как процесс, можно выделить ряд закономерных последовательных событий, ключевым из которых является развитие отека вещества головного мозга с последующей компрессией и вклиниванием ствола головного мозга, что приводит к утрате центральной регуляции парасимпатической (вегетативной) нервной системы. Данные обстоятельства закономерно приводят к расстройству системной гемодинамики, развитию системных воспалительных реакций (катехоламиновый и цитокиновый штормы), водно-электролитным нарушениям и прочим событиям, оказывающим непосредственное повреждающее воздействие на легкие донора. Совокупность влияния перечисленных факторов может приводить к так называемому нейрогенному отеку легких.

Характер и структура морфологических изменений в легких у пациентов, умерших в течение 12 часов после травматического повреждения головного мозга, соответствует острому респираторному дистресс-синдрому [19]. Частота развития отека легких, ассоциированного с повреждением структур головного мозга различной этиологии, различается в зависимости от сроков с момента развития гибели мозга. По данным Rogers et al., явления отека легких на аутопсии пациентов, погибших на месте в результате травматического повреждения головного мозга, наблюдались в 32% случаев, тогда как через 96 часов данные изменения наблюдались уже в 50% случаев [20]. Установлен ряд факторов, оказывающих повреждающее воздействие на легкие пациента и донора: повышение концентрации в плазме крови эндогенных катехоламинов в результате активации симпатической нервной системы, возникающей при остром повреждении головного мозга, что получило название «катехоламинового шторма»; отек легких в связи с развитием гипертензии в малом круге кровообращения на фоне остро развившейся левожелудочковой недостаточности; увеличение проницаемости легочных капилляров как реакция на внутричерепную гипертензию. Системная воспалительная реакция, оказывающая повреждающее воздействие на эндотелий сосудистого русла легких за счет циркулирующих провоспалительных цитокинов, медиаторов системной воспалительной реакции, источником которых может служить поврежденное вещество головного мозга, получила название цитокинового шторма [21]. Отсутствие перечисленных повреждающих факторов является важным преимуществом легких от доноров после остановки кровообращения.

Доноры после остановки кровообращения представляют собой разнородную группу пациентов, клинических обстоятельств, сроков и видов оказания медицинской помощи. Первые попытки систематизации относятся к 1995 году, когда была сформулирована впоследствии получившее общее принятие классификация доноров после остановки кровообращения, названная по месту ее принятия Маастрихтской (табл. 1) [22].

Принципиально выделены 2 класса доноров: пациенты с неконтролируемой остановкой кровообращения (I и II категории) и пациенты с контролируемой (III и IV категории). К первой категории относятся пациенты, найденные без признаков сердечной и дыхательной деятельности, с доподлинно не известными сроками наступления остановки кровообращения или других событий (обстоятельств), к ней приведших. Ко второй категории относятся пациенты, столкнувшиеся с прочими сопоставимыми обстоятельствами, но при наличии свидетелей, что позволяет определить время наступления остановки кровообращения. К третьей и четвертой категории относятся пациенты, пребывающие в госпитальных условиях, у которых остановка сердечной деятельности является предсказуемой и ожидаемой. Это пациенты, жизнедеятельность которых протезируется путем проведения ИВЛ, в том числе пациенты с констатированной смертью головного мозга. Позже классификация была расширена 5-й категорией – доноры после эвтаназии.

Наиболее часто для клинической трансплантации используются контролируемые доноры 3-й категории. Контролируемые доноры имеют ряд преимуществ, поскольку их пребывание в стационаре подразумевает наличие клинически значимой для трансплантолога информации – инфекционный статус, наличие или отсутствие клинически значимых заболеваний и состояний, влияющих на принятие решения о трансплантации органов. Период функционирования систем жизнеобеспечения может быть использован для проведения принципиально важных исследований, определяющих качество донорского органа. Процесс прерывания жизнеобеспечения носит четко регламентированный характер и позволяет заранее провести все необходимые технические и организационные мероприятия по подготовке реципиента с целью минимизации сроков тепловой ишемии трансплантата. Работа с контролируемыми донорами строго регламентируется национальным законодательством.

В рамках отечественной клинической трансплантологии существование 3-й категории (ожидаемая, фактически запланированная остановка сердечной деятельности путем прекращения функционирования систем жизнеобеспечения) действующим законодательством не регламентировано.

Таблица 1

Классификация асистолических доноров (Maastricht, 1995)

Classification of donors after circulatory death (Maastricht, 1995)

Смерть до прибытия в стационар	I категория
Безуспешная реанимация в стационаре	II категория
Ожидаемая остановка сердечной деятельности	III категория
Остановка сердца при установленном диагнозе «смерть мозга»	IV категория

Существующее на сегодняшний день правовое «окно возможностей» позволяет осуществлять деятельность по кондиционированию и изъятию органов у доноров, соответствующих I и II категориям Маастрихт [23].

В 2011 г. Международным обществом трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT) была сформирована рабочая группа для создания регистра трансплантаций легких от доноров после остановки кровообращения. Первые попытки оценить вклад этого источника донорских легких в общее количество глобально выполняемых трансплантаций легких относятся к 2015 г. Группа авторов, возглавляемая Marcelo Cypel, оценила актуальный опыт, полученный в период с 2003-го по 2013 г. 10 трансплантационными центрами Северной Америки, Европы и Австралии.

В статье ретроспективно оценивается эффективность и безопасность методики трансплантации легких на примере 306 случаев ДОК в сравнении с классической концепцией ДСМ трансплантации легких (в количестве 3992 случаев) [24].

Из 306 ДОК подавляющее большинство относилось к категории Маастрихт 3 – 94,8%, Маастрихт 4 – 4%, Маастрихт 5 (эвтаназия) – 1,2%. Обращает на себя внимание отсутствие в первом регистре учета трансплантаций легких от ДОК 1-й и 2-й категории по Маастрихт.

Непосредственная результативность донорства легких в условиях отсутствия кровообращения оценивалась по уровню 30-дневной выживаемости (ДОК – 96%, ДСМ – 97%), однолетней выживаемости (ДОК – 89%, ДСМ – 88%, $p = 0,59$), пятилетней выживаемости, которая в обеих группах составила 61%.

Примечательным является ограниченное применение метода EVLP (всего 12%), что, скорее всего, отражало на тот момент степень доступности данной методики. С другой стороны, подавляющее использование в рамках ДОК 3-й категории доноров по Маастрихт принципиально позволяет получать высокие результаты и без EVLP, так как при правильной организации сроки тепловой ишемии легких ДОК

могут быть минимизированы до сроков, сопоставимых при использовании ДСМ. Однако автором делается допущение о больших перспективах метода экстракорпоральной нормотермической перфузии легких, особенно в рамках 1-й и 2-й категории Маастрихт [24].

Следующая редакция регистра и его результатов относится к 2019 г. и охватывает период с 2003-го по 2017 г. Демонстрируется положительная динамика двукратного роста количества трансплантационных центров за 5-летний период (2013 г. – 11 центров, 2017 г. – 22 центра). В регистр включено 11 516 трансплантаций легких, из которых 1090 (9,5%) было выполнено в условиях ДОК. Подавляющее большинство (94,1%) представлены 3-й категорией Маастрихт, в то время как 1-я и 2-я категории представлены менее чем 1% (рис.).

С другой стороны, в период с 2005-го по 2016 г. вышли в свет ряд публикаций испанских и итальян-

ских авторов, демонстрирующих собственный опыт и результаты трансплантации легких от ДСД категории M1, M2 [26–29].

Наглядным примером является динамика роста удельного объема трансплантаций легких от ДОК в период с 2003 г. – 0,6% (3 из 530 трансплантаций легких) по 2016 г. – 13,5% (146 из 1081 трансплантации легких). В отдельных трансплантационных центрах количество выполняемых трансплантаций легких от доноров после остановки кровообращения составляет от 28 до 40% [25, 30].

Примечательно, что всего 4 клиники выполнили за указанный период (2003–2017 гг.) свыше 100 трансплантаций в рамках ДОК. Безусловными лидерами являются The Toronto General Hospital (Канада) – 160; The Alfred hospital (Австралия) – 148; University Hospital Gasthuisberg Leuven (Бельгия) – 116; Universitair Medisch centrum Groningen (Нидерланды) – 111. Наибольшее количество трансплантационных центров (8), демонстрирующих собственный опыт в рамках ДОК регистра ISHLT, располагается в США, в Великобритании – 6, в Австралии – 4. Прочие клиники представлены в собственных странах в единственном числе.

По-прежнему обращает на себя внимание отсутствие в регистре клиник и авторов, специализирующихся на работе с 1-й и 2-й категорией Маастрихт, несмотря на значительное количество публикаций, посвященных данной тематике [31, 32].

Вторая редакция ДОК-регистра позволила на большем фактическом материале продемонстрировать эффективность трансплантации легких от «классических» доноров после смерти мозга и доноров после остановки кровообращения (табл. 2).

Представленные результаты являются убедительным обоснованием для использования доноров с остановкой кровообращения в качестве доноров легких, поскольку полученные результаты выживаемости пациентов сопоставимы с результатами трансплантации легких от доноров со смертью головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный в рамках международного сообщества трансплантации сердца и легких опыт трансплантации легких от донора после остановки кровообращения, демонстрация сопоставимых непосредственных и отдаленных результатов и рост количества подобных трансплантаций в ведущих трансплантационных центрах позволяют рассматривать данный источник донорских легких как возможный и перспективный. Освоение данного направления в России, особенно в регионах с высокой донорской активностью (например, город Москва) позволит увеличить количество выполняемых транс-

Table 2 Number of DCD Lung Transplants at Participating Hospitals by Category between January 1, 2003 and June 30, 2017

Maastricht category	N	%
(I) Dead on arrival (uncontrolled)	1	0.1
(II) Unsuccessful resuscitation (uncontrolled)	6	0.6
(III) Awaiting cardiac arrest (controlled)	1,026	94.1
(IV) Cardiac arrest in a brain dead donor (controlled)	43	3.9
(V) Euthanasia (controlled)	14	1.3
All	1,090	100.0

Abbreviations: DCD, donation after circulatory death
Adapted from Kootstra et al.¹⁹⁹⁵ and Detry et al.²⁰¹²

Рис. Распределение количества трансплантаций легких от доноров после остановки эффективного кровообращения в зависимости от категории по Маастрихт [25]

Fig. Lung transplants from donors after effective circulatory arrest depending on the Maastricht category [25]

Таблица 2

Сравнительные результаты трансплантации легких от доноров после остановки кровообращения (ДОК) и от доноров со смертью мозга (ДСМ) [25]

Comparative outcomes of lung transplantation with donation after cardiac death (DCD) and with donation after brain death (DBD) [25]

	30-дневная выживаемость	1-летняя выживаемость	5-летняя выживаемость
ДОК	96%	89%	63%
ДСМ	97%	88%	61%
p	0,30	0,44	0,72

плантаций легких, тем самым увеличив доступность столь сложного вида трансплантации в клинике.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Puri V, Patterson GA, Meyers BF. Single versus bilateral lung transplantation: do guidelines exist? *Thorac Surg Clin.* 2015; 25 (1): 47–54.
2. Slama A, Ghanim B, Klikovits T, Scheed A, Hoda MA, Hoetzenecker K et al. Lobar lung transplantation – is it comparable with standard lung transplantation? *Transpl Int.* 2014 Sep; 27 (9): 909–916.
3. Artemiou O, Birsan T, Taghavi S, Eichler I, Wisser W, Wolner E, Klepetko W. Bilateral lobar transplantation with the split lung technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Aug; 118 (2): 369–370.
4. Date H. Living-related lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2017 Sep; 9 (9): 3362–3371.
5. Date H, Aoyama A, Hijiya K, Motoyama H, Handa T, Kinoshita H et al. Outcomes of various transplant procedures (single, sparing, inverted) in living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Feb; 153 (2): 479–486.
6. Takahagi A, Chen-Yoshikawa TF, Saito M, Okabe R, Gochi F, Yamagishi H et al. Native upper lobe-sparing living-donor lobar lung transplantation maximizes respiratory function of the donor graft. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Jan; 38 (1): 66–72.
7. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2000 Dec; 19 (12): 1199–1204.
8. Lardinois D, Banysch M, Korom S, Hillinger S, Rousson V, Boehler A et al. Extended donor lungs: eleven years experience in a consecutive series. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 May; 27 (5): 762–767.
9. Noiseux N, Nguyen BK, Marsolais P, Dupont J, Simard L, Houde I et al. Pulmonary recruitment protocol for organ donors: a new strategy to improve the rate of lung utilization. *Transplant Proc.* 2009 Oct; 41 (8): 3284–3289.
10. Parto S, Shafaghi S, Khoddami-Vishteh HR, Makki SM, Abbasidezfuli A, Daneshvar A et al. Efficacy of recruitment maneuver for improving the brain dead marginal lungs to ideal. *Transplant Proc.* 2013; 45 (10): 3531–3533.
11. Cypel M, Keshavjee S. *Ex vivo* lung perfusion. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014; 19 (4): 433–442.
12. Luo Q, Zhu L, Wang Y, Wang L, Lv W, Hu J. The conversional efficacy of *ex vivo* lung perfusion and clinical outcomes in patients undergoing transplantation of donor lungs by *ex vivo* lung perfusion: a meta-analysis. *Ann Transplant.* 2019 Dec 27; 24: 647–660.
13. Чеснокова НП, Понукалина ЕВ, Бизенкова МН. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза. *Современные наукоемкие технологии.* 2006; 7: 32–40. Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Molecular-cellular mechanisms of cytotoxic effect of hypoxia. Pathogenesis of hypoxic necrobiosis. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii.* 2006; 7: 32–40.
14. Laubach VE, Sharma AK. Mechanisms of lung ischemia-reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016 Jun; 21 (3): 246–252.
15. Egan TM, Lambert CJ Jr, Reddick R, Ulicny KS Jr, Keagy BA, Wilcox BR. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1991 Nov; 52 (5): 1113–1120.
16. Ulicny KS Jr, Egan TM, Lambert CJ Jr, Reddick RL, Wilcox BR. Cadaver lung donors: effect of preharvest ventilation on graft function. *Ann Thorac Surg.* 1993 May; 55 (5): 1185–1191.
17. D'Armini AM, Tom EJ, Roberts CS, Henke DC, Lemasters JJ, Egan TM. When does the lung die? Time course of high energy phosphate depletion and relationship to lung viability after «death». *J Surg Res.* 1995 Oct; 59 (4): 468–474.
18. Hennington MH, D'Armini AM, Lemasters JJ, Egan TM. Cadaver lungs for transplantation. Effect of ventilation with alveolar gas. *Transplantation.* 1996 Apr 15; 61 (7): 1009–1014.
19. Гусейнов ГК, Фетисов ВА, Богомолов ДВ. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при переживании черепно-мозговой травмы. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2010; 4: 8–9. Guseinov GK, Fetisov VA, Bogomolov DV. Forensic medical evaluation of tanatogenesis in survivors of a craniocerebral injury. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2010; 4: 8–9.
20. Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, Davis JW, Mackersie RC, Hoyt DB. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. *J Trauma.* 1995 Nov; 39 (5): 860–866.
21. Шаталов ВИ, Щеголев АВ, Грицай АН, Афончиков ВС. Нейрогенный отек легких. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (1): 55–62. Shatalov VI, Schegolev AV, Gritsay AN, Afonchikov VS. Neurogenic pulmonary edema. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2018; 15 (1): 55–62.
22. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995 Oct; 27 (5): 2893–2894.
23. Резник ОН, Скворцов АЕ, Попова ОВ. Этическая проблематика донорства органов при необратимой остановке сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (3): 116–125. Reznik ON, Skvortcov AE, Popova OV. Ethical issues of organ donation after cardiac death. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2018; 20 (3): 116–125.
24. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R et al. International Society for Heart and Lung Transplantation donation after circulatory death registry report. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Oct; 34 (10): 1278–1282.
25. Van Raemdonck D, Keshavjee S, Levvey B, Cherikh WS, Snell G, Erasmus M et al. Donation after circulatory

- death in lung transplantation-five-year follow-up from ISHLT Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Dec; 38 (12): 1235–1245.
26. Rodríguez DA, Del Río F, Fuentes ME, Naranjo S, Moradiellos J, Gómez D et al. Lung transplantation with uncontrolled non-heart-beating donors. Transplantation. Donor prognostic factor and immediate evolution post transplant. *Arch Bronconeumol*. 2011 Aug; 47 (8): 403–409.
 27. Gomez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Apr; 31 (4): 349–53.
 28. Miñambres E, Suberviola B, Guerra C, Lavid N, Lassalle M, González-Castro A, Ballesteros MA. Experience of a Maastricht type II non heart beating donor program in a small city: preliminary results. *Med Intensiva*. 2015 Oct; 39 (7): 433–441.
 29. Valenza F, Citerio G, Palleschi A, Vargiolu A, Fakhr BS, Confalonieri A et al. Successful transplantation of lungs from an uncontrolled donor after circulatory death pre-served in situ by alveolar recruitment maneuvers and assessed by *ex vivo* lung perfusion. *Am J Transplant*. 2016 Apr; 16 (4): 1312–1318.
 30. Copeland H, Hayanga JWA, Neyrinck A, MacDonald P, Dellgren G, Bertolotti A et al. Donor heart and lung procurement: a consensus statement. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jun; 39 (6): 501–517.
 31. Moradiellos FJ, Naranjo JM, Córdoba M, Salas C, Gómez D, Campo-Cañaveral JL et al. 90 Clinical lung transplantation after *ex vivo* evaluation of uncontrolled non heart-beating donors lungs: initial experience. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Apr; 30 (4): S38.
 32. Campo-Cañaveral de la Cruz JL, Gómez de Antonio D, Crowley Carrasco S, Valdivia Concha DA, Macías Sotuela L, Naranjo Gómez JM et al. 324 Uncontrolled Non-Heart-Beating-Donors (NHBD): Clinical Experience and Results. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Apr; 31 (4): S115–S116.

Статья поступила в редакцию 31.01.2024 г.

The article was submitted to the journal on 31.01.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-178-190

СТРУКТУРНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА (ОБЗОР)

М.А. Лепилин¹, А.В. Богачев-Прокофьев¹, М.О. Жульков¹, Д.С. Хван¹, Д.А. Сирота^{1,3},
А.Г. Макаев¹, А.В. Протопопов¹, А.С. Гренадеров², Х.А. Агаева¹, А.М. Чернявский^{1,3}

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

² ФГБУН «Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

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

Протезы клапанов сердца являются широко используемыми биомедицинскими устройствами. Потребность в этих протезах возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни популяции в целом и как следствие частоты развития возрастных дегенеративных пороков клапанного аппарата. Однако несмотря на то что механические протезы были значительно модернизированы за последние десятилетия, их использование по-прежнему сопряжено с развитием целого ряда жизнеугрожающих осложнений, главным из которых является тромбоз. Решение данной проблемы является трудной задачей и требует сотрудничества в области биоинженерии и кардиоторакальной хирургии. Таким образом, проблема создания наиболее адаптированной модели искусственного клапана сердца оказывается на стыке наук – медицины, биологии, прикладной механики, математического моделирования и т. д. На сегодняшний день кажется очевидной полная «выработка» инженерных идей гемодинамической адаптации моделей ИКС. Однако исследования в области материаловедения, а также поиск методов поверхностной модификации остаются актуальной проблемой биоинжиниринга.

Ключевые слова: клапаны сердца, механические клапаны, приобретенные пороки сердца.

STRUCTURAL EVOLUTION OF MECHANICAL HEART VALVES (REVIEW)

M.A. Lepilin¹, A.V. Bogachev-Prokophiev¹, M.O. Zhulkov¹, D.S. Khvan¹, D.A. Sirota^{1,3},
A.G. Makaev¹, A.V. Protopopov¹, A.S. Grenadyorov², Kh.A. Agaeva¹, A.M. Chernyavskiy^{1,3}

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Institute of High Current Electronics, Tomsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Prosthetic heart valves are widely used biomedical devices. The need for these prostheses is increasing due to the increasing life expectancy of the general population and the consequent incidence of age-related degenerative valvular defects. However, even though mechanical prosthetic valves have been significantly modernized over the last decades, they are still associated with several life-threatening complications, the main one being thrombosis. Addressing this problem is challenging and requires collaboration between bioengineering and cardiothoracic surgery. Thus, the problem of creating the most adapted model of prosthetic heart valve (PHV) turns out to be at the confluence of sciences – medicine, biology, applied mechanics, mathematical modeling, etc. Today, it seems clear that the engineering ideas for hemodynamic adaptation of PHV models have been fully developed. However, research in the field of materials science, as well as a search for surface modification methods, remain a pressing bioengineering challenge.

Keywords: heart valves, mechanical valves, acquired heart diseases.

Для корреспонденции: Протопопов Андрей Владимирович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

Corresponding author: Andrey Protopopov. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation. Phone: (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

Распространенность митрального и/или аортального пороков сердца превышает 10% среди пациентов старше 75 лет и с каждым годом продолжает увеличиваться [1–3]. Протезирование клапана сердца остается эффективным и часто единственно возможным способом коррекции порока, позволяющим устранить патологически измененные структуры, улучшить внутрисердечную гемодинамику и качество жизни пациента [4, 5]. С момента проведения первой операции протезирования аортального клапана в марте 1960 г. D.E. Harken в Boston City Hospital выполнены сотни тысяч подобных вмешательств [6, 7]. Однако несмотря на очевидный прогресс в разработке моделей искусственных клапанов сердца (ИКС) и усовершенствование хирургической техники их имплантации, послеоперационный период сопровождается высоким риском развития целого ряда осложнений [8–10]. По данным хирургических регистров, в мире ежегодно имплантируется от 250 до 280 тысяч клапанных протезов сердца: в приблизительном соотношении 50/50 механических и биологических [5, 11].

Несмотря на наличие множества современных антикоагулянтов и дезагрегантов, применение даже последних моделей ИКС сопряжено с развитием тромбоза у 0,7–6,4% пациентов [12]. По данным G.D. Dangas et al., тромбоэмболический синдром наблюдается в 0,1–5,7% случаев [13]. Исследования P. Ribart et al. показали, что примерно у 10% больных с имплантированным механическим ИКС случается один эпизод тромбэмболии в год [14]. При этом частота встречаемости нарушений функционирования ИКС находится в интервале от 0,4 до 6,0% в год от общего числа выполненных операций протезирования. По мнению многих авторов, этот показатель существенно занижен, так как рутинный скрининг, направленный на обнаружение дисфункции протеза клапана в послеоперационном периоде, в большинстве случаев не проводится, если отсутствует клиническая симптоматика, заставляющая заподозрить нарушения его работы [15–18]. Имплантация механических ИКС требует пожизненного приема антикоагулянтов, что также связано с риском развития осложнений. Пациенты, принимающие пероральные антикоагулянты для предотвращения тромбэмболии, подвержены кровоизлияниям, особенно желудочно-кишечным и внутричерепным. Осложнения в виде кровотечений наблюдаются примерно у 4% больных ежегодно, при этом 5–10% этих событий приводит к летальному исходу [16]. Помимо антикоагулянтов пациенты с высоким риском развития тромбэмболии принимают ингибиторы тромбоцитов, что ассоциируется с 55% увеличением риска возникновения кровотечений [17].

Разработка надежной конструкции и поиск инертных/гипотромбогенных материалов стали предме-

том многолетних научных и инженерных поисков. С момента появления первых моделей механических ИКС происходит их непрерывное совершенствование. Однако создание модели ИКС, в полной мере соответствующей по характеристикам нативным клапанам сердца человека, все еще остается мечтой конструкторов, кардиохирургов и пациентов.

Основная функция любого ИКС – обеспечение однонаправленного тока крови. При этом идеальный протез должен отвечать следующим требованиям: иметь надежную и достаточно простую конструкцию, обеспечивающую длительное непрерывное функционирование в течение десятков лет; обладать хорошими гемодинамическими характеристиками, т. е. обеспечивать ламинарный ток крови, максимально приближающийся по характеристикам к физиологическому, и не создавать избыточный градиент давления между разделяемыми им камерами сердца; являться биологически инертным и быть гемосовместимым/гипотромбогенным, легко имплантироваться, иметь хорошую радиографическую видимость, обладать низкими шумовыми характеристиками [18].

Изобретение шарового протеза, несомненно, дало огромный толчок в направлении хирургического лечения пороков клапанов сердца. С момента появления в 1960 г. модели ИКС Starr–Edwards по 1998 год было имплантировано более 175 000 таких клапанов в митральной, аортальной или трикуспидальной позициях [19]. Однако большой вес, высота (профиль) и инерционность запирающего элемента ограничивали использование шаровых моделей во многих случаях: у пациентов с выраженным митральным стенозом, у пациентов с небольшой полостью левого желудочка и т. д. (рис. 1).

Модель Starr–Edwards претерпела 8 модификаций между 1960 и 1965 гг., основанных на отзывах хирургов, анализе послеоперационных осложнений и исходов лечения. Последняя усовершенствован-



Рис. 1. Модель механического клапана сердца Starr–Edwards

Fig. 1. Starr–Edwards mechanical heart valve model

ная модель затем использовалась без изменений до 2004 г. [20]. Использование моделей протезов с шаровым запирательным механизмом часто было сопряжено с развитием турбулентного потока, эпизодов тромбоэмболизма, дефицита площади эффективного отверстия.

По данным J.F. Best et al., в течение первого года после имплантации модели Starr–Edwards летальность составляла 21%, в последующие 7 лет этот показатель снижался в среднем до 3% в год [21]. При этом 10-летняя свобода от тромбоза клапана, тромбоэмболизма и эндокардита протезированного клапана для модели Starr–Edwards составила 91, 91 и 97% соответственно [22–24].

Описанные результаты были прежде всего связаны с несовершенством конструкции самого протеза. Однако фактически значительное снижение частоты тромбоэмболических осложнений после имплантации данной модели ИКС с течением времени определялось эволюцией протоколов антикоагулянтной терапии. К 1997 г. свобода от данного вида осложнений составила от 74 до 87% через 10 лет после имплантации [25, 26]. Тем не менее в ноябре 2015 года Альберт Старр задокументировал случаи самого длительного функционирования шаровой модели Starr–Edwards после первичной имплантации – 51,7 и 44,4 года в аортальной и митральной позиции соответственно [20].

Следующими принципиально новыми моделями ИКС стали поворотно-дисковые клапаны, запирательный элемент в которых был представлен диском, вращающимся вокруг эксцентричной оси, тем самым открывая и закрывая проточное отверстие (рис. 2).

Гемодинамические характеристики данной модели были значительно лучше шаровых. Габариты клапана позволяли безопасно имплантировать его в случае малого размера фиброзного кольца и избегать развития синдрома малого сердечного выброса у па-

циентов с «маленьким» левым желудочком. Первая имплантация наиболее успешной модели дискового протеза – клапана Björk–Shiley – была выполнена в Швеции в 1969 г. [27]. Конструктивно данный клапан представлял собой свободно перемещающийся диск-окклюдер, заключенный в обработанную тефлоном стеллитовую клетку. Угол открытия клапана составлял $60 \pm 2^\circ$ [28], тем не менее этого угла было вполне достаточно, чтобы предотвращать избыточный уровень гемолиза. Так, в исследовании R.H. Falk et al. [29] уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови был повышен у всех пациентов с имплантированным в аортальную позицию клапаном Starr–Edwards, в то время как повышение этого параметра после имплантации модели Björk–Shiley наблюдалось только у трети пациентов. Особенное значение при этом имел размер протеза. Так, шаровые клапаны меньшего размера, особенно в аортальной позиции, вызывали более значительный гемолиз, чем более крупные протезы. Однако степень гемолиза в случае применения модели Björk–Shiley столь мала, что размер протеза не оказывал практически никакого влияния. По данным V.O. Björk, в группе из 1657 пациентов с заменой аортального клапана моделями клапанов Björk–Shiley 15-летняя актуарная выживаемость составила 54%, а тромбоэмболические осложнения наблюдались в отдаленном периоде в 5,4% случаев [30].

В исследовании J.M. Gunn et al., проведенном в Turku University Hospital (Финляндия), участвовало 279 пациентов. Средняя актуарная выживаемость после имплантации модели Björk–Shiley в аортальную позицию составила 19,8 года, средний период наблюдения – 19,2 года (максимум 34 года). Свобода от повторной операции – 91,3% к 30 годам. При этом было зафиксировано три случая перелома выпускной стойки, два из которых со смертельным исходом [31–34].

В 1977 г. был разработан механический протез III поколения – компания St. Jude Medical Inc. (США) выпустила двустворчатый карбоновый протез (рис. 3) [35].

Корпус и створки клапана St. Jude Medical были изготовлены из пиролитического углерода, обладающего исключительной прочностью и низкой тромбогенностью. Угол открытия створок составлял 85° , что обеспечивало минимальный уровень турбулентности потока. Низкий профиль данной модели клапана и механизм вращения запирательных элементов позволяли удобно позиционировать протез и минимизировать контакт с подклапанными структурами. При этом более 84% площади клапана составляло его отверстие, благодаря чему средний транспротезный градиент давления не превышал 10 мм рт. ст. (в аортальной позиции), что стало наименьшим показателем среди всех существующих на тот момент моде-



Рис. 2. Модель механического клапана сердца Björk–Shiley

Fig. 2. Björk–Shiley mechanical heart valve model

лей ИКС. Однако шарнирные узлы у данной модели размещались по центру протеза, что создавало три потока крови через клапан (рис. 4) [14, 36, 37].

В результате анализа 25-летнего опыта использования клапана St. Jude Medical операционная смертность составила 4 и 9% в случае имплантации в аортальную и митральную позицию соответственно. Выживаемость пациентов спустя 10 лет после протезирования – 57 ± 3 и $60 \pm 2\%$ соответственно [39]. По данным S. Johnson et al. [40], поздняя актуарная выживаемость пациентов, перенесших замену аортального клапана протезом St. Jude, составила 62 ± 2 , 32 ± 2 и $14 \pm 3\%$ через 10, 20 и 30 лет соответственно. Тридцатилетняя свобода от повторной операции, тромбоза клапана, кровотечения и



Рис. 3. Модель механического клапана сердца St. Jude Medical

Fig. 3. St. Jude Medical mechanical heart valve model

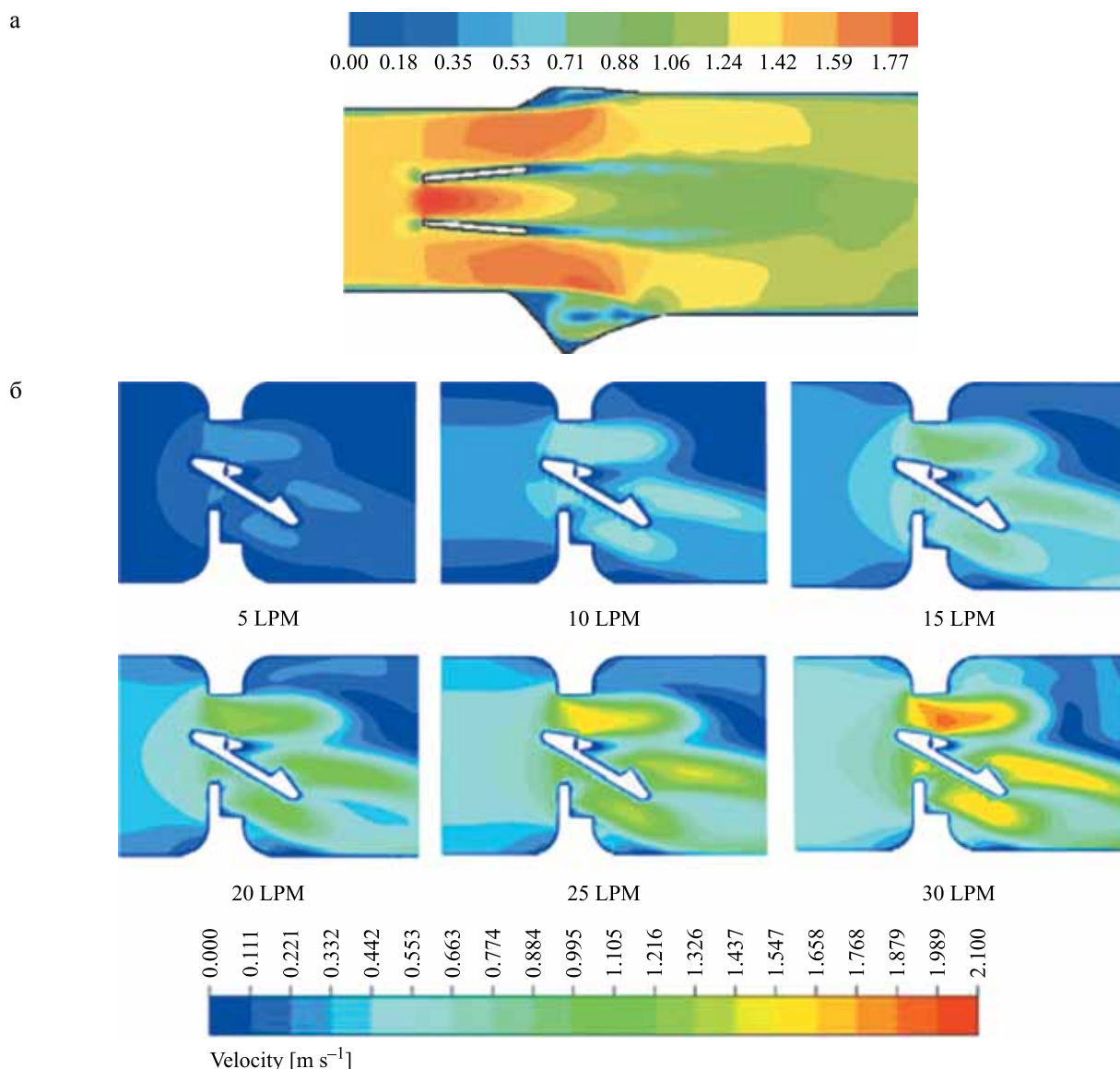


Рис. 4. Численное моделирование, показывающее распределение скорости потока через модель двустворчатого клапана (а) и дискового протеза Björk–Shiley (б) при сердечном выбросе 5 л/мин [14, 38]

Fig. 4. Numerical modelling showing the distribution of flow velocity through a bicuspid valve model (a) and Bjork-Shiley disc prosthesis (б) at a cardiac output of 5 L/min [14, 38]

эндокардита – 92 ± 2 , 79 ± 3 , 96 ± 1 , 56 ± 5 и $92 \pm 2\%$ соответственно. В исследовании A.J. Rodrigues et al. [41] сообщается, что летальность, связанная с клапаном, при использовании протеза St. Jude в группе протезирования аортального клапана составила 11,3%, из них на долю кровотечений и тромбоэмболий приходилось 78%. В группе протезирования митрального клапана 14% смертей были связаны с клапаном, из них 89% приходились на кровотечение и тромбоэмболии.

Однако модель клапана St. Jude Medical также подвергалась многочисленным модификациям, что привело к появлению ИКС On-X – двустворчатого механического протеза клапана сердца, главной особенностью конструкции которого являлось наличие выступов в месте смыкания створок. В открытом положении каждая створка отклонялась, формируя угол 90° относительно плоскости опорного кольца. Данное свойство во многом определяло ламинарный характер потока через клапан.

Наилучшие результаты имплантации клапана On-X среди всех известных моделей механических ИКС позволили исследовать возможность оптимизации безопасного значения МНО с целью снижения риска развития осложнений, ассоциированных с проведением антикоагулянтной терапии [42]. В исследовании PROACT была изучена безопасность использования разных схем антикоагулянтной и антиагрегантной терапии после протезирования аортального клапана ИКС On-X у пациентов низкого и высокого риска. Было показано, что двойная антиагрегантная терапия у пациентов с низким риском приводит к достоверно большей частоте развития неврологических осложнений. Это потребовало до-

срочного прекращения исследования в данной группе [42, 43]. В группе высокого риска (сниженная фракция выброса левого желудочка, увеличение объема левого предсердия, наличие фибрилляции предсердий) сниженное МНО оказалось безопасным: через 5 лет не было получено разницы в выживаемости и больших кардиальных событиях [43].

Результаты исследования выживаемости после замены аортального клапана различными моделями механических клапанов сердца представлены в таблице.

Двустворчатая конструкция протеза аортального клапана используется в моделях ATS Medical Prosthesis, Sulzer CarboMedics, Sorin, МедИнж и др. С момента разработки двустворчатого аортального клапана в мире было выполнено более 2,1 млн имплантаций [36, 40]. Однако разработка протезов с максимально возможным эффективным отверстием для обеспечения гемодинамики, приближенной к нативному клапану, остается приоритетным направлением в создании ИКС. На территории нашей страны усовершенствованной моделью ИКС является отечественный полнопроточный двустворчатый клапан «МедИнж-СТ» (рис. 5) [5, 54].

Главным преимуществом клапана «МедИнж-СТ» является его конструкция: створки фиксированы на шарнирных креплениях, находящихся на противоположных сторонах кольца, что способствует устранению застойных зон вокруг креплений и снижает вероятность развития тромбоэмболических осложнений. Отличительной особенностью является запирающий элемент, выполненный в виде двух цилиндрических сегментов, охватывающих поток крови через клапан с внешней стороны и обеспечи-

Таблица

Актuariальная выживаемость после замены аортального клапана различными моделями механических клапанов сердца

Actuarial survival after aortic valve replacement with different mechanical heart valve models

Литература	Модель клапана	Средний возраст, лет, $M \pm SD$	Выживаемость, %				
			1 год	5 лет	10 лет	15 лет	25 лет
Khan et al., 2001 [44]	St. Jude Medical	$64,5 \pm 12,9$	91–95	71–87	39–73	17–61	н/д
Emery et al., 2005 [39]	St. Jude Medical	64 ± 13	н/д	н/д	н/д	н/д	<25
Toole et al., 2010 [45]	St. Jude Medical	56 ± 14	н/д	81	59	41	17
Tatsuishi W., 2015 [46]	St. Jude Medical	$58,3 \pm 11,7$	н/д	96,2	92,7	88,8	н/д
Tossios et al., 2007 [47]	On-X	62,7	н/д	н/д	67,9	н/д	н/д
Carrier et al., 2006 [48]	CarboMedics	57 ± 12	н/д	83	70	62	н/д
Butchart et al., 2001 [49]	Medtronic-Hall	60 ± 11	н/д	н/д	64	45	н/д
Svennevig et al., 2007 [50]	Medtronic-Hall	$54,3 \pm 13,6$	н/д	78,6	61,9	46,7	24,9
Ahn et al., 2007 [51]	Björk–Shiley Monostrut	34,5	96,8	н/д	91,1	86,5	н/д
Dietrich et al., 1989 [52]	Björk–Shiley Monostrut	60,5	н/д	98	н/д	н/д	н/д
Kallewaard et al., 2000 [36, 53]	Björk–Shiley convexo-concave	$53,5 \pm 13,9$	92,1	83,7	68,7	55,0	н/д

вающих централизацию потока крови, минимальную травматизацию форменных элементов, увеличение эффективной площади отверстия клапана и уменьшение транспротезного градиента давления [5, 54].

Анализ полей распределения скоростей методом конечных элементов с использованием программы COMSOL Multiphysics (Стокгольм, Швеция) позволил наглядно оценить степень адаптации моделей ИКС и возможность поддержания ламинарности потока крови (рис. 4, 6). В отличие от моделей предшественников (St. Jude Medical, Björk–Shiley) полнопроточный клапан «МедИнж-СТ» демонстрирует отличные гемодинамические характеристики и ламинарность профиля потока.



Рис. 5. Модель механического клапана сердца «МедИнж-СТ»

Fig. 5. «MedEng-ST» mechanical heart valve model

Гемодинамические факторы тромбоза включают в себя особенности локальной гемодинамики ИКС, а также индивидуальные параметры гемодинамики пациента [56]. Ламинарность потока крови и омываемость всех компонентов ИКС – одни из главных условий эффективности и безопасности модели ИКС. Снижение напряжения сдвига приводит к стазу и повышению свертываемости крови [57], как и сниженный сердечный выброс является предиктором клапанного тромбоза в послеоперационном периоде [58, 59]. Из-за этого клапанный тромбоз наблюдается почти в 20 раз чаще при замене трикуспидального клапана, чем митрального. Точно так же тромбоз ИКС в митральной позиции встречается в 2–3 раза чаще, чем тромбоз аортального протеза [60].

Характеристика потока через протез клапана сердца считается важнейшим фактором, определяющим безопасность и долговечность модели ИКС. Однако не менее важным условием, определяющим риск развития тромбоэмболических осложнений, являются поверхностные свойства материалов, из которых выполнены компоненты ИКС [61, 62]. На сегодняшний день основным материалом, служащим для изготовления запирательных элементов ИКС, является пироуглерод. Широкое клиническое использование пиролитических углеродных компонентов для замены сердечного клапана началось в

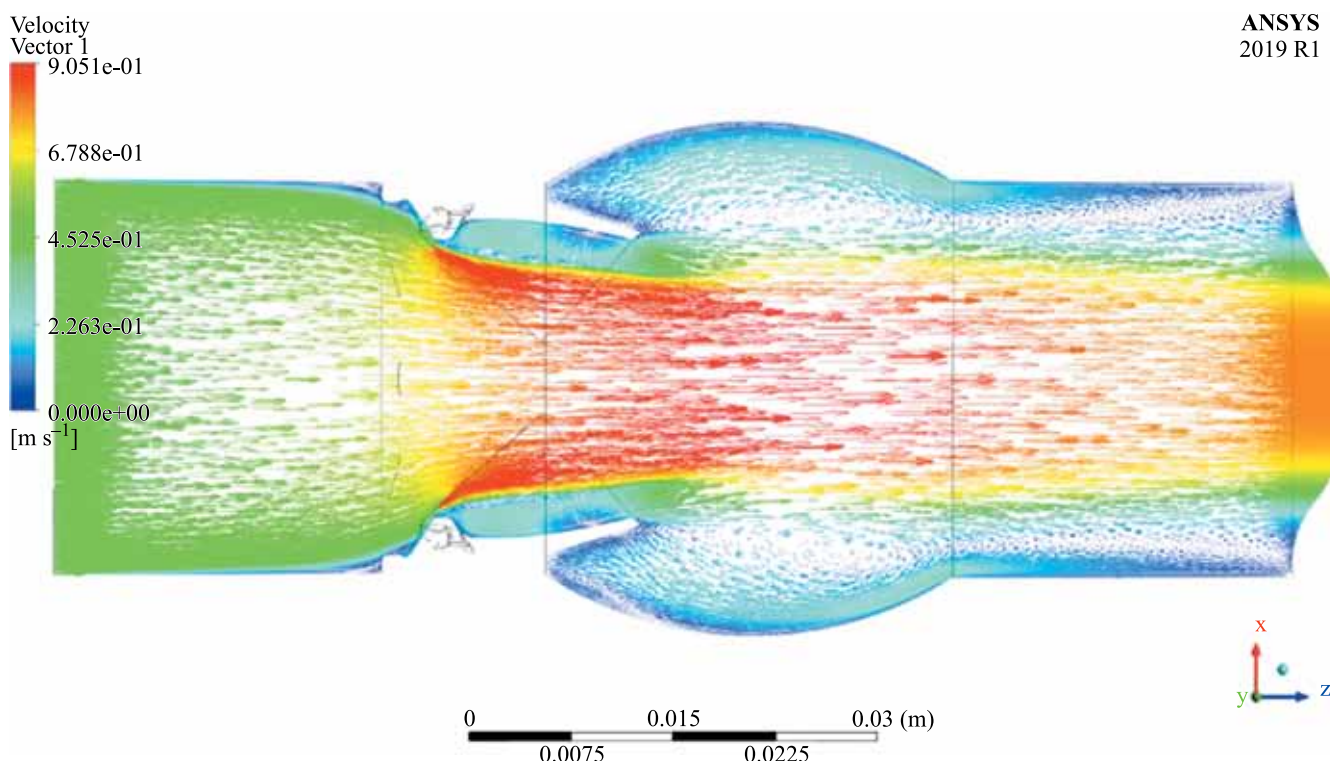


Рис. 6. Численное моделирование, показывающее распределение скорости потока через модель «МедИнж-СТ» при сердечном выбросе 5 л/мин [55]

Fig. 6. Numerical modelling showing the distribution of flow velocity through the «MedEng-ST» model at a cardiac output of 5 L/min [55]

октябре 1968 г., когда доктор Майкл ДеБейки имплантировал аортальный клапан с полым окклюдером из углеродного шарика Pyrolite [63]. После первого опыта использования пироуглеродного компонента ИКС было имплантировано несколько миллионов протезов механических клапанов, выполненных из этого материала. Использование пиролитического углерода при изготовлении механических протезов клапанов сердца было объявлено «исключительным событием», поскольку превосходная долговечность, стабильность и биосовместимость пироуглерода позволяли эксплуатировать протезы в течение всей жизни пациентов [64]. Несмотря на современное пиролитическое углеродное покрытие протезов, пациенты с имплантированными механическими клапанами сердца нуждаются в пожизненной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К для предотвращения тромбоэмболических осложнений [65].

В отличие от здорового эндотелия, который активно противостоит тромбообразованию, искусственные поверхности способствуют свертыванию через сложную серию взаимосвязанных процессов, включающих адсорбцию белка, адгезию тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, генерацию тромбина и активацию комплемента. Быстрая адсорбция белков плазмы на искусственных поверхностях считается исходным событием в формировании тромба, поскольку белковый слой модулирует последующие реакции каскада свертываемости [66]. В свою очередь, динамика этого процесса связана с химическими и физическими свойствами контактирующей с кровью поверхности. Адсорбированные белки могут образовывать монослойную поверхность толщиной 2–10 нм, при этом их концентрация на поверхности может быть в 1000 раз выше, чем в плазме [16, 67]. Особенно активно этот процесс происходит на отрицательно заряженных поверхностях [3] и, по-видимому, не зависит от потока [68]. При этом гидрофильность является ключевым фактором, определяющим адсорбцию белка [67, 69]. Каскад активации во многом инициируется фибриногеном. Фибриноген является одним из первых компонентов плазмы, адсорбирующихся на искусственных поверхностях. Другие адгезивные белки, в том числе фактор Виллебранда, также совместно с фибриногеном опосредуют адгезию тромбоцитов. Адсорбированный фибриноген вскоре заменяется компонентами контактной системы, включая фактор XII, высокомолекулярный кининоген, прекалликреин и фактор XI [70]. Активация XII фактора выступает не только триггером генерации тромбина через внутренний путь коагуляции, но также вызывает активацию системы комплемента, усиливающей генерацию тромбина [71–73]. Адгезированные к искусственной поверхности ИКС тромбоциты активируются и высвобождают тромбоксан A₂, АДФ и другие агонисты системы

гемостаза. Лейкоциты, особенно нейтрофилы, также стимулируют адсорбцию фибриногена через CD11b/CD18 [74, 75]. В отличие от рецептор-опосредованной адгезии тромбоцитов и лейкоцитов в белковый монослой адгезия эритроцитов происходит пассивно [76]. Перекрестные механизмы между системой комплемента и коагуляции приводят к образованию тромбоцитарно-фибриновой сети на поверхности протезов [66].

В ходе ряда исследований стало известно, что активация тромбоцитов на границе кровь–материал зависит от высокого отношения адсорбции альбумин/фибриноген (A/F) (>1,00), то есть чем выше отношение A/F, тем ниже количество адгезированных тромбоцитов [77]. Несмотря на то что пиролитический углерод адсорбирует альбумин, концентрация фибриногена на его поверхности значительно больше и сравнима с концентрацией при контакте с силиконовым каучуком [77]. Однако в развитии последующих тромбогенных реакций помимо адсорбции белка важное значение имеет энергия взаимодействия, и как следствие, возможность конформационных изменений белкового слоя. E. Nyilas et al. в ходе изучения взаимодействия плазмы крови с инородными поверхностями путем измерения теплоты адсорбции микрокалориметрическим методом установили, что данный параметр для фибриногена был значительно меньше на пироуглеродных поверхностях, чем на известной тромбогенной контрольной (стеклянной) поверхности вплоть до завершения формирования первого монослойного покрытия [78]. Кроме того, измеренная теплота адсорбции гамма-глобулина на пиролитическом углероде примерно в 15 раз меньше, чем на стекле. В результате авторы сделали вывод, что низкая теплота адсорбции на инородной поверхности подразумевает малые силы взаимодействия без конформационных изменений белков, которые могут активировать свертывающий каскад. Таким образом, формирующийся после первого контакта с кровью защитный белковый слой обеспечивает непрерывный обмен белковых молекул в неизменном состоянии, маскируя поверхность пироуглерода как неинородную [79]. Примерно через 3 месяца после имплантации фибриновое покрытие заменяется неоинтимой, состоящей из гладких мышечных клеток, эластиновых волокон и эндотелиальных клеток. Со временем неоинтимальный слой созревает и становится более фиброзным [80].

Химические и физические поверхностные свойства материалов, такие как гидрофобность, гидрофильность и поверхностная энергетика, определяют биологические реакции на границе раздела сред [81]. Помимо этого, существенную роль в определении биоинертности играет топография поверхности биоматериала – именно этот параметр во многом влияет на поведение клеток (клеточную адгезию,

пролиферацию, дифференцировку и апоптоз). Однако несмотря на то что этот факт давно известен, механизмы, лежащие в основе данного процесса, по-прежнему остаются неизученными. Известно, что клетки могут ощущать и реагировать на нанорельеф материала с помощью так называемого «контактного наведения» [82, 83]. Супергидрофобные поверхности могут обеспечить альтернативный подход для минимизации тромботического риска, связанного с взаимодействием крови и материала [84, 85]. Эти поверхности являются изготовленными путем комбинирования материалов с низкой поверхностной энергией (обычно $<15 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1}$) и текстурой [86]. Известно, что данные материалы могут достигать таких высоких углов смачивания, как 120° . Микроскопические воздушные карманы, существующие в текстурированных поверхностях, приводят к композитной границе раздела жидкость–воздух–твердое тело и, таким образом, минимизируют границу раздела сред твердое–жидкое [86]. Помимо минимизации контакта с кровью материальные реакции поверхности, основанные на состоянии Cassie-Baxter, могут изменять локальную гемодинамику за счет проскальзывания жидкости, потенциально снижая риск гемолиза и активации тромбоцитов, вызванных повышенным сдвиговым напряжением [87].

Поиск новых синтетических материалов, наиболее близко имитирующих свойства нативного эндотелия, привел к появлению целого ряда технологий поверхностной гипотромбогенной модификации имплантатов. Операции механической обработки и шлифовки деталей ИКС не исключают появления трещин или дефектов поверхности, что впоследствии может оказывать влияние на срок службы изделия. Точное управление технологическим процессом поверхностной модификации обеспечило возможность нанесения слоя покрытия толщиной, необходимой для устранения поверхностных дефектов, вызванных механической шлифовкой – главным способом обработки пиролитического углерода [88, 89].

Модификация поверхности ИКС различными по составу покрытиями может использоваться для улучшения селективных свойств (тромборезистентность, противовоспалительный эффект) без изменения их объемных свойств [90]. За последнее десятилетие алмазоподобное углеродное покрытие (diamond-like coating, DLC) активно исследовалось на предмет возможного использования с целью повышения биосовместимости синтетических материалов, в том числе и ИКС [91–93]. В 1993 году Dion et al. сообщили о выраженных гипотромбогенных свойствах DLC-покрытий в ходе изучения гемосовместимости DLC-обработанных клапанных протезов сердца, выполненных из титанового сплава T16A14B (SFERO-FII, St. Just Malmont, France) [94].

С начала 2000-х гг. показано, что DLC-пленки биоинертны, устойчивы к механической нагрузке и коррозии, не цитотоксичны в отношении моноцитов/макрофагов, фибробластов, остеобластов [95]. Благодаря оптимальному соотношению sp^3 -, sp^2 -гибридизированных атомов углерода они обладают достаточно хорошей гемосовместимостью [96]. В последние 5 лет в связи с определенной неудовлетворенностью результатами биомедицинского тестирования DLC-покрытий накапливаются публикации по их физико-химической модификации (в частности, кремнием и его оксидами), улучшающей потребительские свойства а-С:H:SiO_x-поверхности на медицинских материалах и изделиях [95]. В течение последних нескольких лет были получены внушительные результаты исследования цитотоксичности а-С:H:SiO_x-покрытий по отношению к лейкоцитам крови, адгезии тромбоцитов, секреции провоспалительных цитокинов/хемокинов, а также механические, антикоррозионные и трибологические свойства, однако изучение безопасности и эффективности подобной поверхностной модификации остается предметом дискуссии [91, 92, 97–99].

Исследование проведено в рамках гранта Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2022-823.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8 (3): 162–172. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>.
2. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022; 10 (2): 32. doi: 10.3390/medsci10020032.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (23): e521–643. <https://doi.org/10.161/CIR.0000000000000029>.
4. Иванов ВА, Евсеев ЕП, Айдамиров ЯА, Попов СО, Иванова ЛН, Никитюк ТГ. Эволюция протезирования митрального клапана. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2018; 7: 23–26. Ivanov VA, Evseev EP, Aydamirov YaA, Popov SO, Ivanova LN, Nikityuk TG. Evolution of mitral valve replacement. *Hirurgija. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2018. [In Russ]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018723>.
5. Перекопская ВС, Морова НА, Цеханович ВН. Структурно-геометрические и функциональные параметры сердца у больных после митрального протези-

- рования новыми полнопроточными клапанами в отдаленном периоде. *CardioСоматика*. 2022; 13 (1): 4–10. *Perekopskaya VS, Morova NA, Tsekhanovich VN*. The structural-geometric and functional parameters of the heart in patients after mitral prosthetics with new full-flow valves in the long-term period. *Cardiosomatics*. 2022; 13 (1): 4–10. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.17816/22217185.2022.1.201469>.
6. *Starr A, Edwards ML, Mccord C, Griswold HE*. Aortic replacement: clinical experience with a semirigid ball-valve prosthesis. *Circulation*. 1963; 27 (4): 779–783. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Starr+A.+et+al.+Aortic+replacement%3A+clinical+experience+with+a+semirigid+ball-valve+prosthesis+%2F%2FCirculation.+1963.+T.+27.+N.4.+C.+779-783>. (accessed: 05.11.2022).
 7. *Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML, Jacobey JA*. Aortic valve replacement with a gaged ball valve. *Am J Cardiol*. 1962; 9 (2): 292–299. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(62)90047-4).
 8. *Floersch J, Evans MC, Midha PA*. Ineffective Orifice Area: Practical Limitations of Accurate EOA Assessment for Low-Gradient Heart Valve Prostheses. *Cardiovasc Eng Technol*. 2021; 12 (6): 598–605. <https://doi.org/10.1007/s13239-021-00548-5>.
 9. *Ivanovic B, Trifunovic D, Matic S, Petrovic J, Sacic D, Tadic M*. Prosthetic valve endocarditis – A trouble or a challenge? *J Cardiol*. 2019; 73 (2): 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.08.007>.
 10. *Aagaard J*. The Carbomedics aortic heart valve prosthesis: a review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2004; 45 (6): 531–534.
 11. *Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, Buehler AM, Santo JAE, Berwanger O et al*. Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112 (3): 292–301. <https://doi.org/10.5935/abc.20180272>.
 12. *Bluestein D, Einav S, Slepian MJ*. Device thrombogenicity emulation: A novel methodology for optimizing the thromboresistance of cardiovascular devices. *J Biomech*. 2013; 46 (2): 338–344. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2012.11.033>.
 13. *Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R*. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (24): 2670–2689. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.958>.
 14. *Pibarot P, Dumesnil JG*. Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009; 119 (7): 1034–1048. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.778886>.
 15. *Salamon J, Munoz-Mendoza J, Liebelt JJ, Taub CC*. Mechanical valve obstruction: Review of diagnostic and treatment strategies. *World J Cardiol*. 2015; 7 (12): 875. doi: 10.4330/wjc.v7.i12.875.
 16. *Шатов ДВ, Захарьян ЕА*. Тромбоз протезов клапанов сердца: эпидемиология, этиология и патогенез. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2017; 7 (2): 155–159. *Shatov DV, Zakharyan EA*. Thrombosis of prosthetic heart valve: epidemiology, etiology and pathogenesis. 2017; 7 (2): 155–159. Cyberleninka [Internet]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/tromboz-protezo-klapanov-serdtsa-epidemiologiya-etologiya-i-patogenez/viewer> (accessed: 20.10.2023).
 17. *Turpie A, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F et al*. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 1993; 329 (8): 524–529. <https://doi.org/10.1056/nejm199308193290802>.
 18. *Roy RK, Lee KR*. Biomedical applications of diamond-like carbon coatings: A review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007; 83 (1): 72–84. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30768>.
 19. The development of the Starr–Edwards heart valve – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9885105/> (accessed: 21.12.2022).
 20. *Starr A, Grunkemeier GL*. Durability of the Starr–Edwards Heart Valve: Early Decisions Led to Successful Results. *Tex Heart Inst J*. 2016; 43 (1): 1–3. <https://doi.org/10.14503/thij-15-5640>.
 21. *Best JF, Hassanein KM, Pugh DM, Dunn M*. Starr–Edwards aortic prosthesis: a 20-year retrospective study. *Am Heart J*. 1986; 111 (1): 136–142. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90565-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90565-x).
 22. *Akins CW*. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60 (6): 1836–1844. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00766-0](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00766-0).
 23. *Isom OW, Glassman SE, Teiko P, Boyd AD, Cunningham JN, Reed GE*. Long-term results in 1375 patients undergoing valve replacement with the Starr–Edwards cloth-covered steel ball prosthesis. *Ann Surg*. 1977; 186 (3): 310–323. <https://doi.org/10.1097/00000658-197709000-00009>.
 24. *Shiono M, Sezai A, Hata M, Iida M, Negishi N, Sezai Y*. Valve dysfunction of the cloth-covered Starr–Edwards ball valve. *Circ J*. 2005; 69 (7): 844–849. <https://doi.org/10.1253/circj.69.844>.
 25. *Miller DC, Oyer PE, Mitchell RS, Stinson EB, Jamieson SW, Baldwin JC, Shumway NE*. Performance characteristics of the Starr–Edwards Model 1260 aortic valve prosthesis beyond ten years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Aug; 88 (2): 193–207. PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6748713/> (accessed: 21.12.2022).
 26. *Orszulak TA, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK, Mul-lany CJ, Anderson BJ, Ilstrup DM*. Event status of the Starr–Edwards aortic valve to 20 years: A benchmark for comparison. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63 (3): 620–626. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)00060-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00060-x).
 27. *Wieting DW*. The Björk–Shiley Delrin tilting disc heart valve: historical perspective, design and need for scientific analyses after 25 years. *J Heart Valve Dis*. 1996; 5 Suppl 2: S157–S168.
 28. *Cortina JM, Martinell J, Artiz V, Fraile J, Rábago G*. Comparative clinical results with Omniscience (STM1), Medtronic-Hall, and Björk–Shiley convexo-

- concave (70 degrees) prostheses in mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 91 (2): 174–183. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(19\)36076-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(19)36076-3).
29. Falk RH, Mackinnon J, Wainscoat J, Melikian V, Bignell AH. Intravascular haemolysis after valve replacement: comparative study between Starr–Edwards (ball valve) and Björk–Shiley (disc valve) prosthesis. *Thorax.* 1979; 34 (6): 746–748. <https://doi.org/10.1136/thx.34.6.746>.
 30. Björk VO. Development of an artificial heart valve. *Ann Thorac Surg.* 1990; 50 (1): 151–154. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90114-1](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90114-1).
 31. Gunn JM, Malmberg M, Vähäsilta T, Lahti AI, Kutila KT. Thirty-year results after implantation of the Björk–Shiley Convexo-Concave Heart valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97 (2): 552–556. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.09.032>.
 32. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, Miller HC. Twenty year comparison of a Björk–Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart.* 2003; 89 (7): 715–721. <https://doi.org/10.1136/heart.89.7.715>.
 33. Lindblom D, Rodriguez L, Björk VO. Mechanical failure of the Björk–Shiley valve. Updated follow-up and considerations on prophylactic rereplacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989 Jan; 97 (1): 95–97. PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2911201/> (accessed: 21.12.2022).
 34. Omar RZ, Morton LS, Halliday DA, Darns EM, Beirne MT, Blot WJ, Taylor KM. Outlet strut fracture of Björk–Shiley convexo concave heart valves: the UK cohort study. *Heart.* 2001; 86 (1): 57–62. <https://doi.org/10.1136/heart.86.1.57>.
 35. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical Heart Valves: 50 Years of Evolution. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76 (6): S2230–S2239. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2003.09.002>.
 36. Pavlov AV, Chernov II, Urtaev RA, Kondratiev DA, Ruban DV, Baysugurov ST, Tarasov DG. Our experience of aortic valve replacement. *Clin Experiment Surg. Petrovsky J.* 2014; (4): 26–30. [In Russ, English abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://scardio.ru/ratings/uploads/2198.pdf?553299954> (accessed: 20.10.2023).
 37. Walther T, Falk V, Tigges R, Krüger M, Langebartels G, Diegeler A et al. Comparison of On-X and SJM HP bileaflet aortic valves. *J Heart Valve Dis.* 2000 May; 9 (3): 403–407. PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10888098/> (accessed: 05.11.2022).
 38. Nygaard H, Paulsen PK, Hasenkam JM, Kromann-Hansen O, Pedersen EM, Røvsing PE. Quantitation of the turbulent stress distribution downstream of normal, diseased and artificial aortic valves in humans. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6 (11): 609–617. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(92\)90135-k](https://doi.org/10.1016/1010-7940(92)90135-k).
 39. Emery RW, Krogh CC, Arom KV, Emery AM, Benyo-Albrecht K, Joyce LD, Nicoloff DM. The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79 (3): 776–782. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2004.08.047>.
 40. Волкова НА. Надежность и характеристики искусственных механических клапанов сердца. *Труды Международного симпозиума «Надежность и качество»*. 2011; 2: 304–308. Volkova NA. Nadezhnost' i harakteristiki iskusstvennyh mehanicheskikh klapanov serdca. *Trudy Mezhdunarodnogo simpoziuma «Nadezhnost' i kachestvo»*. 2011; 2: 304–308. [In Russ]. Cyberleninka [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nadezhnost-i-harakteristiki-iskusstvennyh-mehanicheskikh-klapanov-serdtsa/viewer> (accessed: 20.10.2023).
 41. Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves L Jr, Scorzonni Filho A, Vicente WV. Isolated mitral and aortic valve replacement with the St. Jude Medical valve: a midterm follow-up. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (3): 290–298. doi: 10.1590/s0066-782x2009000900014.
 42. Jawitz OK, Wang TY, Lopes RD, Chavez A, Boyer B, Kim H et al. Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J.* 2020; 227: 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.014>.
 43. Huang DT, Yealy DM, Angus DC; ProACT Investigators. Longer-Term Outcomes of the ProACT Trial. *N Engl J Med.* 2020 Jan 30; 382 (5): 485–486. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995699/> (accessed: 15.11.2022).
 44. Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122 (2): 257–269. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.115238>.
 45. Toole JM, Stroud MR, Kratz JM, Crumbley AJ 3rd, Bradley SM, Crawford FA Jr, Ikonmidis JS. Twenty-five year experience with the St. Jude medical mechanical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89 (5): 1402–1409. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2010.01.045>.
 46. Tatsuishi W, Nakano K. Long-term outcomes after St. Jude Medical mechanical valve implantation. *Circ J.* 2015; 79 (11): 2320–2321. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-15-1018>.
 47. Tossios P, Reber D, Oustria M, Holland-Letz T, Germing A, Buchwald D, Laczkovics A. Single-center experience with the On-X prosthetic heart valve between 1996 and 2005. *J Heart Valve Dis.* 2007 Sep; 16 (5): 551–557. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17944128/> (accessed: 21.12.2022).
 48. Carrier M, Pellerin M, Basmadjian A, Bouchard D, Perrault LP, Cartier R et al. Fifteen years of clinical and echocardiographic follow up with the carbomedics heart valve. *J Heart Valve Dis.* 2006 Jan; 15 (1): 67–72; discussion 72. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16480014/> (accessed: 21.12.2022).

49. Butchart EG, Li HH, Payne N, Buchan K, Grunkemeier GL. Twenty years' experience with the Medtronic Hall valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121 (6): 1090–1100. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.113754>.
50. Svennevig JL, Abdelnoor M, Nitter-Hauge S. Twenty-five-year experience with the Medtronic-Hall valve prosthesis in the aortic position: a follow-up cohort study of 816 consecutive patients. *Circulation.* 2007; 116 (16): 1795–1800. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.677773>.
51. Ahn H, Kim KH, Kim DJ, Jeong DS. Long-term experience with the Björk–Shiley Monostrut tilting disc valve. *J Korean Med Sci.* 2007; 22 (6): 1060–1064. <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.6.1060>.
52. Deitrich MS, Nashef SAM, Bain WH. Heart valve replacement with the Björk–Shiley monostrut valve in patients over 60 years of age. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 37 (3): 131–134. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1020304>.
53. Kallewaard M, Algra A, Defauw J, Grobbee D, van der Graaf Y. Long-term survival after valve replacement with Björk–Shiley CC valves. *Am J Cardiol.* 2000; 85 (5): 598–603. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00818-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00818-8).
54. Абдульянов ИВ, Вагизов ИИ, Каипов АЭ. Клинические результаты протезирования клапанов сердца двустворчатым полнопроточным механическим протезом «МедИнж-СТ». *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020; 26 (4): 141–148. Abdulyanov IV, Vagizov II, Kaipov AE. Clinical results of cardiac valve repair with bicuspid full-flow mechanical prosthesis «MedEng-ST». *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2020; 26 (4): 141–148. [In Russ]. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020419>.
55. Евдокимов СВ, Евдокимов АС, Муйземнек АЮ. Гемодинамика полнопроточного клапана сердца «МедИнж-СТ». *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2020; 4: 119–132. Evdokimov SV, Evdokimov AS, Muzyemnek AYU. Hemodynamics of the «MeEng-ST» full-flow heart valve. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki.* 2020; 4: 119–132. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-4-11>.
56. Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Santos-Gracia J, Morlans-Hernandez K. Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2006; 110 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.06.051>.
57. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg.* 2012; 114 (2): 275–285. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31823a088c>.
58. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med.* 2015; 373 (21): 2015–2024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509233>.
59. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, Poole J, Anderson J, Johnson G et al. Risk of thromboembolism in heart failure: An analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation.* 2007; 115 (20): 2637–2641. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.661397>.
60. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: Diagnosis and therapeutic considerations. *Heart.* 2007; 93 (1): 137–142. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071183>.
61. Bluestein D, Niu L, Schoepfoerster RT, Dewanjee MK. Fluid mechanics of arterial stenosis: relationship to the development of mural thrombus. *Ann Biomed Eng.* 1997; 25 (2): 344–356.
62. Morshed KN, Bark D Jr, Forleo M, Dasi LP. Theory to predict shear stress on cells in turbulent blood flow. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e105357. <https://doi.org/10.1007/bf02648048>.
63. Beiras-Fernandez A, Oberhoffer M, Kur F, Kaczmarek I, Vicol C, Reichart B. 34-year durability of a DeBakey Surgitool mechanical aortic valve prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006; 5 (5): 637–639. <https://doi.org/10.1510/icvts.2006.135087>.
64. Sadeghi H. Dysfunctions of heart valve prostheses and their surgical treatment. *Schweiz Med Wochenschr.* 1987 Oct 24; 117 (43): 1665–1670. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3321421/> (accessed: 06.11.2022).
65. Zaidi M, Premkumar G, Naqvi R, Khashkhusha A, Aslam Z, Ali A et al. Aortic valve surgery: management and outcomes in the paediatric population. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (10): 3129–3139. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04092-1>.
66. Schaff HV. Progress in Management of Mechanical Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79 (10): 990–992. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.008>.
67. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Pearcy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: A review. *Tissue Eng.* 2005; 11 (1–2): 1–18. <https://doi.org/10.1089/ten.2005.11.1>.
68. Ortega-Vinuesa JL, Tengvall P, Wälivaara B, Lundström I. Stagnant versus dynamic conditions: A comparative adsorption study of blood proteins. *Biomaterials.* 1998; 19 (1–3): 251–262. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(97\)00206-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(97)00206-8).
69. Krishnan A, Liu YH, Cha P, Allara D, Vogler EA. Scaled interfacial activity of proteins at a hydrophobic solid/aqueous-buffer interface. *J Biomed Mater Res A.* 2005; 75 (2): 445–457. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30444>.
70. Turbill P, Beugeling T, Poot AA. Proteins involved in the Vroman effect during exposure of human blood plasma to glass and polyethylene. *Biomaterials.* 1996 Jul; 17 (13): 1279–1287. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8805975/> (accessed: 20.01.2021).
71. Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: Roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials.* 2004; 25 (26):

- 5681–5703. <https://doi.org/10.1016/b978-008045154-1.50025-3>.
72. Tsai WB, Grunkemeier JM, Horbett TA. Human plasma fibrinogen adsorption and platelet adhesion to polystyrene. *J Biomed Mater Res*. 1999; 44 (2): 130–139. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199902\)44:2<130::aid-jbm2>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199902)44:2<130::aid-jbm2>3.0.co;2-9).
 73. Tsai WB, Grunkemeier JM, McFarland CD, Horbett TA. Platelet adhesion to polystyrene-based surfaces preadsorbed with plasmas selectively depleted in fibrinogen, fibronectin, vitronectin, or von Willebrand's factor. *J Biomed Mater Res*. 2002; 60 (3): 348–359. <https://doi.org/10.1002/jbm.10048>.
 74. Loike JD, Sodeik B, Cao L, Leucona S, Weitz JI, Detmers PA et al. CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88 (3): 1044–1048. doi: 10.1073/pnas.88.3.1044.
 75. Wright SD, Weitz JI, Huang AJ, Levin SM, Silverstein SC, Loike JD. Complement receptor type three (CD11b/CD18) of human polymorphonuclear leukocytes recognizes fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85 (20): 7734–7738. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.20.7734>.
 76. Bowers VM, Fisher LR, Francis GW, Williams KL. A micromechanical technique for monitoring cell-substrate adhesiveness: Measurements of the strength of red blood cell adhesion to glass and polymer test surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1989; 23 (12): 1453–1473. <https://doi.org/10.1002/jbm.820231208>.
 77. Bender M, Haferkorn K, Tajmiri-Gondai S, Uhl E, Stein M. Fibrinogen to Albumin Ratio as Early Serum Biomarker for Prediction of Intra-Hospital Mortality in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med*. 2022; 11 (14): 4214. <https://doi.org/10.3390/jcm11144214>.
 78. Wannop J, Kowalchuk S, Esposito M, Stefanyshyn D. Influence of Artificial Turf Surface Stiffness on Athlete Performance. *Life (Basel)*. 2020; 10 (12): 340. <https://doi.org/10.3390/life10120340>.
 79. Huang G, Schaff HV, Sundt TM, Rahimtoola SH. Treatment of obstructive thrombosed prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (19): 1731–1736. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.075>.
 80. Basmadjian D, Sefton MV, Baldwin SA. Coagulation on biomaterials in flowing blood: some theoretical considerations. *Biomaterials*. 1997; 18 (23): 1511–1522. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(97\)80002-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(97)80002-6).
 81. De Mel A, Jell G, Stevens MM, Seifalian AM. Biofunctionalization of biomaterials for accelerated in situ endothelialization: A review. *Biomacromolecules*. 2008; 9 (11): 2969–2979. <https://doi.org/10.1021/bm800681k>.
 82. Meng J, Zhu G, Xu H. Effects of nanotopography for biomaterials on cell behaviors. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2007 Jun; 24 (3): 685–689. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17713289/> (accessed: 20.01.2021).
 83. Milner KR, Siedlecki CA. Fibroblast response is enhanced by poly(L-lactic acid) nanotopography edge density and proximity. *Int J Nanomedicine*. 2007; 2 (2): 201–211. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17722548/> (accessed: 20.01.2021).
 84. Leslie DC, Waterhouse A, Berthet JB, Valentin TM, Watters AL, Jain A et al. A bioinspired omniphobic surface coating on medical devices prevents thrombosis and biofouling. *Nat Biotechnol*. 2014; 32 (11): 1134–1140. <https://doi.org/10.1038/nbt.3020>.
 85. Sun T, Tan H, Han D, Fu Q, Jiang L. No platelet can adhere – largely improved blood compatibility on nanostructured superhydrophobic surfaces. *Small*. 2005; 1 (10): 959–963. <https://doi.org/10.1002/smll.200500095>.
 86. Wang W, Vahabi H, Movafaghi S, Kota AK. Superomniphobic Surfaces with Improved Mechanical Durability: Synergy of Hierarchical Texture and Mechanical Interlocking. *Adv Mater Interfaces*. 2019; 6 (18): 1900538. <https://doi.org/10.1002/admi.201900538>.
 87. Lee C, Kim CJ. Maximizing the giant liquid slip on superhydrophobic microstructures by nanostructuring their sidewalls. *Langmuir*. 2009; 25 (21): 12812–12818. <https://doi.org/10.1021/la901824d>.
 88. Wu Y, Butchart EG, Borer JS, Yoganathan A, Grunkemeier GL. Clinical evaluation of new heart valve prostheses: update of objective performance criteria. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98 (5): 1865–1874. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.006>.
 89. Chaudhary R, Garg J, Krishnamoorthy P, Shah N, Feldman BA, Martinez MW, Freudenberger R. On-X Valve: The Next Generation Aortic Valve. *Cardiol Rev*. 2017; 25 (2): 77–83. <https://doi.org/10.1097/crd.000000000000105>.
 90. Kondyurin A, Pecheva E, Pramatarova L. Calcium phosphate formation on plasma immersion ion implanted low density polyethylene and polytetrafluoroethylene surfaces. *J Mater Sci Mater Med*. 2008; 19 (3): 1145–1153. <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3231-2>.
 91. Grenadyorov AS, Solovyev AA, Oskomov KV, Onischenko SA, Chernyavskiy AM, Zhulkov MO, Kaichev VV. Modifying the surface of a titanium alloy with an electron beam and a-C:H:SiO_x coating deposition to reduce hemolysis in cardiac assist devices. *Surf Coatings Technol*. 2020; 381: 125113. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2019.125113>.
 92. Grenadyorov AS, Solovyev AA, Ivanova NM, Zhulkov MO, Chernyavskiy AM, Malashchenko VV, Khlusov IA. Enhancement of the adhesive strength of antithrombogenic and hemocompatible a-C:H:SiO_x films to polypropylene. *Surf Coatings Technol*. 2020; 399: 126132. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126132>.
 93. Жульков МО, Гренадеров АС, Корнеев ДС, Агаева ХА, Чернявский АМ, Хлусов ИА. Исследование реакции тромбоцитов на а-C:H:SiO_x покрытие, полученное методом плазмохимического осаждения с использованием импульсного биполярного смещения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3):

- 15–21. Zhulkov MO, Grenadyorov AS, Korneev DS, Agaeva HA, Chernyavsky AM, Khlusov IA. The study of platelet reaction on a-C:H:SiO_x coatings obtained via plasma enhanced chemical vapor deposition with bipolar bias voltage. *Bull Sib Med*. 2020; 19 (3): 15–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-15-21>.
94. Dion I, Roques X, Baquey C, Baudet E, Basse Cathalinat B, More N. Hemocompatibility of diamond-like carbon coating. *Biomed Mater Eng*. 1993 Spring; 3 (1): 51–55. PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490535/> (accessed: 15.11.2022).
95. Bociaga D, Sobczyk-Guzenda A, Komorowski P, Balcerzak J, Jastrzebski K, Przybyszewska K, Kaczmarek A. Surface characteristics and biological evaluation of Si-DLC coatings fabricated using magnetron sputtering method on Ti6Al7Nb substrate. *Nanomaterials (Basel)*. 2019; 9 (6): 812. <https://doi.org/10.3390/nano9060812>.
96. Khandwekar AP, Patil DP, Shouche Y, Doble M. Surface engineering of polycaprolactone by biomacromolecules and their blood compatibility. *J Biomater Appl*. 2011; 26 (2): 227–252. <https://doi.org/10.1177/0885328210367442>.
97. Grenadyorov AS, Solovyev AA, Oskomov KV, Semenov VA, Zhulkov MO, Sirota DA et al. Morphofunctional reaction of leukocytes and platelets in *in vitro* contact with a-C:H:SiO_x-coated Ti-6Al-4V substrate. *J Biomed Mater Res A*. 2023 Mar; 111 (3): 309–321. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37470>.
98. Grenadyorov AS, Solovyev AA, Oskomov KV, Yakovlev EV, Zhulkov MO. AISI 316L stainless steel modification by surface alloy and a-C:H:SiO_x coating synthesis. *Vacuum*. 2022; 204: 111369. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2022.111369>.
99. Grenadyorov AS, Zhulkov MO, Solovyev AA, Oskomov KV, Semenov VA, Chernyavskiy AM et al. Surface characterization and biological assessment of corrosion-resistant a-C:H:SiO_x PACVD coating for Ti-6Al-4V alloy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 123: 112002. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112002>.
- Статья поступила в редакцию 20.10.2023 г.
The article was submitted to the journal on 20.10.2023

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате Microsoft Word (*.doc, *.docx), шрифт Times New Roman, 12 pt через 1,5 интервала, в электронную редакцию на сайте журнала.

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 при регистрации для получения ORCID, или Open Researcher and Contributor ID (с англ. – «Открытый идентификатор исследователя и участника») – незапатентованного буквенно-цифрового кода, который однозначно идентифицирует научных авторов, 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

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

Для корреспонденции:

Шарапченко Софья Олеговна

Адрес:

Телефон:

E-mail:

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

Corresponding author:

Sofya Sharapchenko

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 использова-

ние 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. 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.

5. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

ИНФОРМАЦИЯ

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на источники располагаются в порядке цитирования и приводятся на языке оригинала.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Если русскоязычный журнал имеет также название на английском языке, оно может быть указано в ссылке после транслитерированного названия. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта) и/или PMID (PubMed), его/их необходимо указать в конце ссылки.

В ссылках на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, вначале приводится русское, а затем английское название. Если статья не имеет английского названия, ссылка приводится вначале на русском языке, а затем в транслитерированном виде, начиная на той же строке. Транслитерацию рекомендуется выполнять на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

В ссылке на неанглоязычные статьи после выходных данных необходимо указать язык публикации и наличие резюме на английском языке, например: [In Russ, English abstract].

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 6–26. [In Russ, English abstract] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*
Трапезникова МФ, Филиппов ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.
3. *Статья из англоязычного журнала*
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.
4. *Англоязычная монография*
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
5. *Русскоязычная монография*
Готье СВ, Константинов БА, Цирульников ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. M.: MIA (2008), 246.
6. *Диссертация (автореферат диссертации)*
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. Orlova OV. Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v prognozirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. M., 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 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 форматах JPEG или TIFF (*.jpg или *.tiff) с разрешением не менее 300 dpi, 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 и текст таблиц, иллюстраций и рисунков, а также объяснения к ним должны быть представлены на русском и английском языках.

Конфликт интересов

Конфликт интересов – это условия, при которых у авторов возникают вступающие в конфликт или конкурирующие интересы, способные повлиять на принятие редакторского решения. Конфликты интересов могут быть потенциальными или осознанными, а также реально существующими. На объективность могут повлиять личные, политические, финансовые, научные или религиозные факторы.

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».

Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.
2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.
3. Авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Статьи направлять в электронную редакцию через сайт журнала
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
<https://journal.transpl.ru/vtio>
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.
- Author names (list the author's initials before listing his or her last name as when registering for ORCID, or Open Researcher and Contributor ID – a non-proprietary alphanumeric code that uniquely identifies scientific authors).
- Full official name of the institution, city and country.
- If authors from different institutions participated in writing of the manuscript, it is necessary to correlate those with the names of the authors by adding a digital index uppercase after last name, and right before the name of the institution.

Information about the authors

For each author fully specify the last and the first name, patronymic and position in the relevant department/institution.

For correspondence

Fully specify the last and the first name, patronymic of the author, who will be holding correspondence, address (including postal code), telephone, fax number, e-mail.

Abstract

Each article must be accompanied by an abstract. The amount of text for the abstract of the original article should be of no more than 300 words, for a literature review, clinical observation – no more than 200 words. The abstract must fully comply with the content of the work. The abstract should not use abbreviations without prior expansion.

Abstract of *the original article* should contain the following sections: **Objective**, **Materials and methods**, **Results**, **Conclusion**. The abstract should present the most important results of the research.

Do not write: «*A comparative analysis of the sensitivity and specificity was conducted ...*»

Should write: «*The sensitivity was ... % and ...%, $p =$, specificity, respectively ...% and ...%, $p =$* ».

Keywords

At the end of the abstract keywords must be given. To select the keywords a thesaurus of U.S. National Library of Medicine should be used – Medical Subject Headings (MeSH) at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Conflict of interest

The author should inform the editor about the factual or potential conflict of interest have included the information about such conflict into the respective section of an article.

If there is no conflict of interest, the author should say so in the form like the following: «Author declares unawareness of the conflict of interest».

This information is supposed to be placed before the article text.

Text of article

Original article should include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- References

Review article should include an analysis of the literature with the presentation of modern sources (mainly in the last 5 years).

Clinical observation should be well illustrated (to reflect the essence of the problem) and include discussion with the use of literature data.

References in the text are indicated by number in square brackets: [1], [2, 5], [14–18] and **in the references section are presented in order of their appearance in the text**. All values given in the article should be expressed or duplicated in **SI** units.

References

The author is solely responsible for the accuracy of the data included in the references section of the article. References to unpublished papers or papers in print works are not allowed.

References are presented on a separate page.

The names of journals can be contracted in accordance with an embodiment of reduction adopted by the specific journal.

If the article quoted has DOI (a digital object identifier) or/and PMID (Pub Med identifier) they must be specified after the description of the article. To compile descriptions in References section NLM bibliographic reference citation standard is used – U.S. National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

Requirements for tables and figures

Tables should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, con-

venient 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 Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs website:
<https://journal.transpl.ru/vtio>
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

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: voselena35@mail.ru*

Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, старый корпус, 3-й этаж, к. ф. н. Мироненко Елена Станиславовна).

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 22.03.24.

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>

Заказ 13251