

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2024. Том XXVI. № 3

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

Главный редактор – С.В. Готье

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

Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко

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

Ответственный секретарь – Е.А. Стаканова

(Москва, Россия), к. б. н.
E-mail: stakanova.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.

Д.А. Гранов (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН,
д. м. н., профессор

Г. Данович (Лос-Анжелес, США) – профессор

М.Г. Иткин (Филадельфия, США) – профессор

Ю.П. Островский (Минск, Республика Беларусь) –
академик НАНБ, д. м. н., профессор

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

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

О.О. Руммо (Минск, Республика Беларусь) –
академик НАНБ, 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. № 3

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

Editor-in-Chief – S.V. Gautier

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

Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko

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

Scientific Editor – E.A. Stakhanova

(Moscow, Russia), PhD.
E-mail: stakanova.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. Vasilev (Moscow, Russia) – PhD, professor,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

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

D.A. Granov (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor, member of Russian Academy of Sciences

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

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

Yu.P. Ostrovsky (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor,
member of National Academy of Sciences of Belarus

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

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

O.O. Rummo (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor,
member of National Academy of Sciences of Belarus

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

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

M.Sh. Khubutiya (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

A.M. Chernyavskiy (Novosibirsk, Russia) – MD, PhD, professor,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

V.P. Chehonin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

E.V. Shlyakhto (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor, member of Russian Academy of Sciences

P.K. Yablonsky (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.А. Борзенок (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
А.В. Ватазин (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
Ш.Р. Галеев (Москва, Россия) – к. м. н.
Ф. Дельмонико (Бостон, США) – профессор
В.М. Захаревич (Москва, Россия) – д. м. н.
П. Каличинский (Варшава, Польша) – профессор
О.Н. Котенко (Москва, Россия) – д. 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»)
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
В.И. Севастьянов (Москва, Россия) – д. б. н.,
профессор (редактор раздела «Регенеративная
медицина и клеточные технологии»)
Т.А. Халилulin (Москва, Россия) – д. м. н.
С.М. Хомяков (Москва, Россия) – к. м. н.
О.М. Цирульникова (Москва, Россия) – д. м. н.
(редактор раздела «Клиническая трансплантология»)
А.О. Шевченко (Москва, Россия) – член-корреспондент
РАН, д. м. н., профессор (редактор раздела
«Трансплантация сердца и вспомогательное
кровообращение»)

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

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

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

EDITORIAL BOARD

C.A. Borzenok (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
A.V. Vatazin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
Sh.R. Galeev (Moscow, Russia) – MD, PhD
F. Delmonico (Boston, USA) – MD, professor
V.M. Zakharevich (Moscow, Russia) – MD, PhD
P.J. Kaliciński (Warsaw, Poland) – MD, PhD, professor
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»)
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
V.I. Sevastianov (Moscow, Russia) – PhD, professor
(editor of the section «Regenerative medicine
and cellular technology»)
T.A. Khalilulin (Moscow, Russia) – MD, PhD
S.M. Khomyakov (Moscow, Russia) – MD, PhD
O.M. Tsirulnikova (Moscow, Russia) – MD, PhD,
(editor of the section «Clinical transplantology»)
A.O. Shevchenko (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
corresponding member of Russian Academy of Sciences
(editor of the section «Heart transplantation and assisted
circulation»)

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» is included
in the list of leading peer-reviewed scientific publication editions,
produced in the Russian Federation and is recommended
for publication of primary results of dissertation research

«Russian Journal of transplantology and artificial organs» is included
by the Federal State Budgetary Institution «Shumakov National
Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs»
of the Ministry of Health of Russia in the list of Russian peer-reviewed
scientific publications in which the main results of research should be
published within the framework of dissertations submitted for defense
to the dissertation council of Shumakov National Medical Research
Center of Transplantology and Artificial Organs

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» is indexed
in Scopus and in the Emerging Science Citation Index of the Web
of Science Core Collection

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Тел./факс +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Интернет-сайт журнала: <http://journal.transpl.ru>
Научная электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

Address for correspondence:

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

Подписной индекс в каталоге почты России – ПН380

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Национальному медицинскому исследовательскому центру трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова – 55 лет

С.В. Готье

Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российской трансплантологического общества

С.В. Готье, С.М. Хомяков

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Факторы риска и предикторы повторных кровотечений из варикозных вен пищевода у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию

В.Л. Коробка, В.Д. Пасечников, Ю.В. Хоронько, Р.В. Коробка, Е.С. Пак, М.В. Малеванный, Д.В. Пасечников

Взаимосвязь режимов перфузионной подготовки аллографта и частоты развития артериальных и билиарных осложнений при ортотопической трансплантации печени

В.В. Боровик, И.И. Тилеубергенов, А.В. Моисеенко, Д.Н. Майстренко, Д.А. Гранов

Мукормикоз у реципиентов трансплантатов внутренних органов (описание клинических случаев и обзор литературы)

С.Н. Хостелиди, О.П. Козлова, Е.В. Шагдилеева, Е.В. Семенова, Э.М. Квитко, А.В. Бердникова, Р.А. Осокина, Ю.Л. Авдеенко, А.Е. Тараскина

Стремительное подавление HBV-репликации перед родственной трансплантацией печени у пациентки с HDV-суперинфекцией. Клиническое наблюдение

У.Р. Салимов, П. Балачандран, Д.Б. Туляганов, М.Р. Рузибакиева, Ф.А. Хаджибаев, Х.Э. Анваров

Билиарные осложнения после трансплантации печени

К.О. Семаш

Значение мониторинга анти-HLA антител в диагностике иммунологических осложнений после трансплантации почки

В.О. Александрова, И.В. Дмитриев, Н.В. Боровкова, А.Г. Балкаров, Н.А. Мушта, Н.В. Шмарина, Н.В. Доронина, К.Е. Лазарева

Трансьюгуларное внутрипеченочное портосистемное шунтирование с эмболизацией желудочных вен при циррозе печени
В.Л. Коробка, Ю.В. Хоронько, В.Д. Пасечников, Р.В. Коробка, Е.С. Пак, М.В. Малеванный, Д.В. Пасечников, И.А. Ашилов

CONTENTS

EDITORIAL

6 Shumakov national medical research center of transplantology and artificial organs – 55 years
S.V. Gautier

8 Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023.
16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society
S.V. Gautier, S.M. Khomyakov

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

32 Risk factors and predictors of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients awaiting transplantation
V.L. Korobka, V.D. Pasechnikov, Yu.V. Khoronko, R.V. Korobka, E.S. Pak, M.V. Malevanny, D.V. Pasechnikov

43 Relationship between allograft perfusion preparation variations and rate of arterial and biliary complications in orthotopic liver transplantation
V.V. Borovik, I.I. Tileubergenov, A.V. Moiseenko, D.N. Maystrenko, D.A. Granov

56 Mucormycosis in solid organ transplant recipients (clinical cases and literature review)
S.N. Khostelidi, O.P. Kozlova, E.V. Shagdileeva, E.V. Semenova, E.M. Kvitsko, A.V. Berdnikova, R.A. Osokina, Yu.L. Avdeenko, A.E. Taraskina

66 Rapid suppression of hbv replication before living donor liver transplantation in a patient with HDV superinfection. Clinical case report
U.R. Salimov, P. Balachandran, D.B. Tulyaganov, M.R. Ruzibakieva, F.A. Khadjibaev, K.E. Anvarov

72 Post-liver transplant biliary complications
K.O. Semash

91 Diagnostic value of anti-HLA antibody monitoring in the diagnosis of immunological complications following kidney transplantation

V.O. Aleksandrova, I.V. Dmitriev, N.V. Borovkova, A.G. Balkarov, N.A. Mushta, N.V. Shmarina, N.V. Doronina, K.E. Lazareva

99 Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with gastric vein embolization in liver cirrhosis
V.L. Korobka, Yu.V. Khoronko, V.D. Pasechnikov, R.V. Korobka, E.S. Pak, M.V. Malevanny, D.V. Pasechnikov, I.A. Ashimov

Ранние и отдаленные исходы трансплантации почек от посмертных доноров реципиентам 70 лет и старше

В.В. Смирнова, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, А.Г. Балкаров, Н.В. Загородникова, В.Е. Виноградов, М.Г. Минина

Функциональные показатели жесткости стенки периферических артерий у реципиентов солидных органов (обзор литературы)

М.М. Лысенко, И.Ю. Тюняева, А.О. Шевченко

ВК-вирусная нефропатия при трансплантации почки (обзор литературы)

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, И.Н. Исакова-Сивак, В.В. Перепелица, Т.А. Лелявина

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Preoperative extracorporeal mechanical circulatory support for patients with acute severe mitral valve regurgitation due to papillary muscle necrosis
P.P. Iablonskii, R. Natanov, C. Kuehn, A. Ruhparwar, I. Ismail

Прогностическое значение неинвазивного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца

А.О. Шевченко, И.Ю. Тюняева, М.М. Лысенко, Н.Н. Колоскова, И.И. Муминов, Н.Ю. Захаревич

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Нарушения в системе клеток крови и костного мозга на этапах прогрессирующего развития сахарного диабета у мышей

Н.А. Онищенко, М.Ю. Карганов, И.Б. Алчинова, А.Б. Черепов, О.И. Степанова, А.А. Метелкин, А.О. Никольская, Р.А. Клесов, Х.Х. Семенов, Е.А. Волкова, М.Ю. Шагидулин, Ю.Б. Басок

ТРАНСПЛАНТОМИКА

Галектин-3 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки: анализ прогностической значимости

Д.А. Великий, С.О. Шарапченко, О.Е. Гичкун, Е.С. Столяревич, Д.А. Сайдулаев, М.А. Особливая, А.А. Мамедова, О.П. Шевченко

У детей с билиарной атрезией высокая распространенность редких гаплотипов гена профиброгенного цитокина *TGFB1*

Р.М. Курабекова, О.Е. Гичкун, О.М. Цирульникова, И.Е. Пашкова, Е.А. Вакурова, О.П. Шевченко, С.В. Готье

111 Early and long-term outcomes of deceased-donor kidney transplant in recipients 70 years of age and older
V.V. Smirnova, N.V. Shmarina, I.V. Dmitriev, A.G. Balkarov, N.V. Zagorodnikova, V.E. Vinogradov, M.G. Minina

117 Functional indicators of peripheral arterial stiffness in solid organ recipients (literature review)
M.M. Lysenko, I.Yu. Tyunyaeva, A.O. Shevchenko

124 BK virus nephropathy in kidney transplantation (literature review)
S.V. Popov, R.G. Huseynov, K.V. Sivak, I.N. Isakova-Sivak, V.V. Perepelitsa, T.A. Lelyavina

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

134 Preoperative extracorporeal mechanical circulatory support for patients with acute severe mitral valve regurgitation due to papillary muscle necrosis
P.P. Iablonskii, R. Natanov, C. Kuehn, A. Ruhparwar, I. Ismail

141 Predictive value of non-invasive common carotid artery elasticity in heart recipients
A.O. Shevchenko, I.Yu. Tyunyaeva, M.M. Lysenko, N.N. Koloskova, I.I. Muminov, N.Yu. Zakharevich

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

147 Blood and bone marrow cell disorders in the stages of progressive diabetes in mice
N.A. Onishchenko, M.Yu. Karganova, I.B. Alchinova, A.B. Cherepov, O.I. Stepanova, A.A. Metelkin, A.O. Nikolskaya, R.A. Klesov, Kh.Kh. Semenov, E.A. Volkova, M.Yu. Shagidulin, Yu.B. Basok

TRANSPLANTOMICS

159 Galectin-3 in recipients with kidney graft dysfunction: analysis of predictive significance
D.A. Velikiy, S.O. Sharapchenko, O.E. Gichkun, E.S. Stolyarevich, D.A. Saydulaev, M.A. Osoblivaya, A.A. Mamedova, O.P. Shevchenko

168 High incidence of rare *TGFB1* haplotypes in children with biliary atresia
R.M. Kurabekova, O.E. Gichkun, O.M. Tsirulnikova, I.E. Pashkova, E.A. Vakurova, O.P. Shevchenko, S.V. Gautier

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка малообъемного гидродинамического стенда для проведения процедуры изолированной *ex vivo* перфузии легких мелких животных

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

Модели трансплантации легких для доклинических исследований (обзор литературы)

H.S. Буненков, А.Л. Акопов, С.В. Попов, А.А. Карпов, С.М. Минасян, Р.Г. Гусейнов, В.В. Перепелица, М.М. Галагудза

ПАМЯТИ ПАВЛА ЯКОВЛЕВИЧА ФИЛИПЦЕВА

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

EXPERIMENTAL RESEARCH

176 Development of a low priming volume hydrodynamic test bench for isolated *ex vivo* perfusion of small animal lungs

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

183 Lung transplantation models for preclinical trial (literature review)

N.S. Bunenkov, A.L. Akopov, S.V. Popov, A.A. Karpov, S.M. Minasyan, R.G. Gusejnov, V.V. Perepelitsa, M.M. Galagudza

IN MEMORY OF PAVEL YAKOVLEVICH FILIPTSEV

INFORMATION

196 Instructions to authors

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

**НАЦИОНАЛЬНОМУ
МЕДИЦИНСКОМУ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ
ЦЕНТРУ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.И. ШУМАКОВА – 55 ЛЕТ**

Глубокоуважаемые коллеги!

2024 год отмечен знаменательным событием для всех нас – 55-летием Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. В 1969 году в структуре АМН СССР был создан НИИ трансплантации органов и тканей с целью разработки трансплантологических подходов к лечению наиболее тяжелых заболеваний. Сейчас это специализированное научно-клиническое учреждение, ставшее за более чем полувековой путь ведущим трансплантологическим центром нашей страны, лидером отечественной трансплантологии, обладающим мировой известностью.

Мы отдаем дань памяти и благодарности академику АМН СССР Г.М. Соловьеву – первому директору, возглавлявшему институт в 1969–1974 гг., академику В.И. Шумакову – основателю отечественной трансплантологии, бессменному директору института в период 1974–2008 гг. С 2008 года по настоящее время честь и ответственность возглавлять это славное учреждение и вести его коллектив к новым свершениям на благо нашего отечественного здравоохранения и медицинской науки доверены мне.

В последние годы отечественная трансплантология получила существенное развитие – и как вид высокотехнологичной медицинской помощи, доступный населению нашей страны, и как направление мультидисциплинарных исследований, реализующее научные достижения в клинику, и как область технологических разработок с созданием медицинских изделий и аппаратов, предназначенных для протезирования функции поврежденных органов.



**SHUMAKOV
NATIONAL MEDICAL
RESEARCH CENTER
OF TRANSPLANTOLOGY
AND ARTIFICIAL
ORGANS –
55 YEARS**

Dear colleagues,

The year 2024 marks a significant event for all of us – the 55th anniversary of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. In 1969, the Research Institute of Organ and Tissue Transplantation was established under the USSR Academy of Medical Sciences with the goal of developing transplant-based treatments for the most severe illnesses. It is now a highly specialized research and clinical facility that has gained international recognition over the course of more than half a century as Russia's top transplant center and the country's pioneer in transplantology.

We pay tribute to the memory of and express our gratitude to two prominent individuals – Prof. Gleb Solovyov, a fellow of the USSR Academy of Medical Sciences (UAMS), the first director to lead the institute from 1969 to 1974, and Prof Valery Shumakov, also a UAMS fellow and the founding father of organ transplants in Russia, who served as the institute's permanent director from 1974 to 2008. Since 2008, I have been entrusted with the honor and duty of leading this glorious institution and its workforce to new heights for the benefit of our country's national health care and medical science.

In recent years, our national transplantology has developed significantly. It is now a kind of high-tech healthcare that the nation's patients can access, a field of multidisciplinary research that applies scientific discoveries to clinical settings, and a technological frontier with the creation of medical implants and prosthetics intended to replace the functions of damaged body organs.

Яркой демонстрацией значимости и признания успехов, достигнутых в этой области, явилось присуждение коллективу авторов (С.В. Готье, М.Ш. Хубутия, М.Г. Минина) Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий за 2023 год за разработку, научное обоснование и реализацию в практике отечественного здравоохранения трансплантации жизненно важных органов для излечивания тяжелых заболеваний у взрослых и детей.

Трансплантология не стоит на месте. Мы активно разрабатываем и совершенствуем методики сохранения и восстановления донорских органов, системы вспомогательного кровообращения для детей и взрослых, методы поддержания активного долголетия реципиентов солидных органов и многое другое.

Не будет преувеличением сказать, что клиническая трансплантология сегодня – это еще один эффективный путь сбережения нации. Пожалуй, это главная цель и главный результат наших многолетних усилий. У Центра трансплантологии имени академика В.И. Шумакова есть достижения, которыми можно гордиться, есть задачи, которые еще предстоит решать, есть высокопрофессиональный коллектив, способный и умеющий работать.

В этот юбилейный год – 55-летия НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова – особенно хочется пожелать коллективу, всем сотрудникам Центра, действующим и будущим, а также всему нашему трансплантологическому сообществу дальнейших успехов и новых достижений на благо жизни и здоровья нашего народа.

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



A team of authors (Sergey Gautier, Mogeli Khubutia, and Marina Minina) was awarded the State Prize of the Russian Federation for science and technology for 2023 for the development, scientific justification, and implementation in national organ transplant care for the treatment of severe diseases in adults and children. This was a striking demonstration of the significance and recognition of the successes achieved in this field.

The field of transplantology is dynamic. We are actively developing and improving methods of preserving and restoring donor organs, assisted circulation systems for children and adults, methods of prolonging the active lifetime of solid organ recipients, and much more.

It is no exaggeration to say that clinical transplantology today is another effective way of saving the nation. Perhaps, this is the primary objective and the main outcome of our many years of efforts. The Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs has achievements that we can be proud of, but there are still challenges to be addressed and we have a highly skilled team capable and able to work.

On this anniversary year, which marks the 55th anniversary of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, I would especially like to wish the team, all past, present, and future employees of the Center, as well as our entire transplant community more success and new accomplishments for the benefit of life and health of our people.

Sincerely,

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-8-31

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2023 ГОДУ

XVI сообщение регистра Российского трансплантиологического общества

С.В. Готье^{1, 2}, С.М. Хомяков^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантиологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российской Федерации

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

Цель: провести мониторинг состояния и тенденций в развитии донорства и трансплантации органов в РФ по данным 2023 г. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование руководителей центров трансплантации. Контроль данных осуществлялся по информационной системе учета Минздрава России. Выполнен сравнительный анализ полученных данных в динамике лет, между отдельными субъектами РФ, между центрами трансплантации. **Результаты.** По данным регистра, в 2023 г. в РФ функционировали 50 программ трансплантации почки, 34 – печени и 22 – сердца. Уровень донорской активности в 2023 г. составил 6,3 на 1 млн населения, при этом доля мультиорганных изъятий составила 77,2%, среднее число органов, полученных от одного эффективного донора, – 2,9. В 2023 г. в РФ было выполнено 3057 трансплантаций органов, из них 1817 – пересадки почки, 829 – печени, 388 – сердца. В 2023 г. число трансплантаций органов в РФ увеличилось на 19,6% по сравнению с 2022 г. В Москве уровень донорства составил 29,1 на 1 млн населения. На территории Москвы и Московской области функционировали 12 центров трансплантации, которые выполнили 50,2% от всех трансплантаций почки и 63,1% от всех экстраренальных трансплантаций. Число пациентов с трансплантированными органами в РФ превышает 143,4 на 1 млн населения. **Заключение.** В РФ продолжается расширение географии центров трансплантации, в 2023 г. было открыто 5 новых центров. За прошедший год в стране увеличилось число эффективных доноров и трансплантаций органов. Ресурсный потенциал медицинских организаций не исчерпан для дальнейшего увеличения числа трансплантаций органов. Москва – локомотив отечественной трансплантологии. В НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и его филиале выполняется 27,4% от общего числа трансплантаций органов в стране. Из успешных региональных программ следует отметить: Республику Татарстан, Кемеровскую область – Кузбасс, Санкт-Петербург, Тюменскую область, Иркутскую область. В РФ обеспечивается приоритет оказания трансплантационной помощи детям.

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

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

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

ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2023

16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society

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

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to study current trends and advancements in organ donation and transplantation in the Russian Federation based on data from the year 2023. **Materials and methods.** Heads of organ transplant centers were surveyed through questionnaires. The Russian Ministry of Health's information accounting system was used for data control. A comparative analysis of data collected over years from various federal subjects of the Russian Federation and transplant centers was conducted. **Results.** Based on data retrieved from the National Registry in 2023, there were 50 kidney, 34 liver and 22 heart transplant programs existing in the Russian Federation as of the year 2023. Organ donation activity in 2023 was 6.3 per million population (p.m.p.), with a 77.2% multi-organ procurement rate and an average of 2.9 organs procured from one effective donor. In 2023, 3,057 organ transplants were performed in the Russian Federation, which included 1,817 kidney, 829 liver and 388 heart transplants. Same year, the number of transplant surgeries performed in the Russian Federation increased by 19.6% compared to 2022. Organ donation activity in Moscow was 29.1 p.m.p. The city of Moscow and Moscow Oblast alone had a total of 12 transplant centers, which accounted for 50.2% of all kidney transplants and 63.1% of all extrarenal transplants nationwide. There are more than 143.4 p.m.p. organ recipients in the Russian Federation. **Conclusion.** The geographic spread of transplant centers in the Russian Federation continues to expand. In 2023, five new centers were opened. Over the past year, the country has seen an increase in the number of effective donors and organ transplants. Because medical facilities still have untapped resources, the number of organ transplants performed is expected to rise. Moscow is the powerhouse of Russian transplantology. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs and its branch perform 27.4% of the total number of organ transplants in the country. Among the successful regional initiatives, the following should be noted: the Republic of Tatarstan, Kemerovo Oblast (Kuzbass), St. Petersburg, Tyumen Oblast, Irkutsk Oblast. In the Russian Federation, pediatric transplant care is prioritized.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мониторинг состояния и тенденций развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2023 гг. [1–14].

Данные регистра ранее предоставлялись в следующие международные регистры:

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

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

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

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

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

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

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

ЦЕНТРЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

В Российской Федерации центры трансплантации расположены в 38 субъектах РФ (рис. 1).

Для соблюдения регионального принципа при оценке состояния и тенденций развития трансплантационной помощи и органного донорства в субъектах РФ активность НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в г. Москве и в Филиале НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в г. Волжский далее в регистре представлена раздельно как для двух центров трансплантации.

В 2023 году трансплантация почки осуществлялась в 50 центрах, трансплантация печени – в 34, трансплантация сердца – в 22, трансплантация желудочної железы – в 2, трансплантация легких – в 2.

В 2023 году различные трансплантационные вмешательства выполнялись в 59 медицинских организациях;

- 20 – это учреждения федерального подчинения, включая 13 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 4 учреждения Федерального медико-биологического агентства, 1 учреждение Министерства обороны России;
 - 39 – это учреждения субъектов РФ

На новых территориях РФ в 2023 г. функционировал один центр трансплантации в Донецкой Народной Республике на базе Донецкого клинического центра трансплантации.

ского территориального медицинского объединения Минздрава ДНР (с 2024 г. – ГБУ ДНР «РКБ имени М.И. Калинина»), г. Донецк, за прошедший год в нем было сделано 3 трансплантации почки от прижизненного родственного донора.

В 2023 году в России было выполнено 3057 трансплантаций органов, из них 281 пересадка органов детям (табл. 1 и 2).

Таблица 1 Донорство и трансплантация органов в РФ в 2023 году

Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023

Показатель	Количество, ед.
Донорство органов	
Всего доноров органов	1274
Посмертные доноры	917
Живые (родственные) доноры	357
Трансплантация органов	
Всего пересажено органов	3057
<i>несовершеннолетним</i>	281
Почка,	1817
в т. ч. от посмертного донора	1620
от живого донора	197
<i>несовершеннолетним</i>	133
Печень,	829
в т. ч. от посмертного донора	669
от живого донора	160
<i>несовершеннолетним</i>	130
Сердце	386
<i>несовершеннолетним</i>	17
Комплекс «сердце–легкие»	2
Легкие	19
<i>несовершеннолетним</i>	1
Поджелудочная железа	3

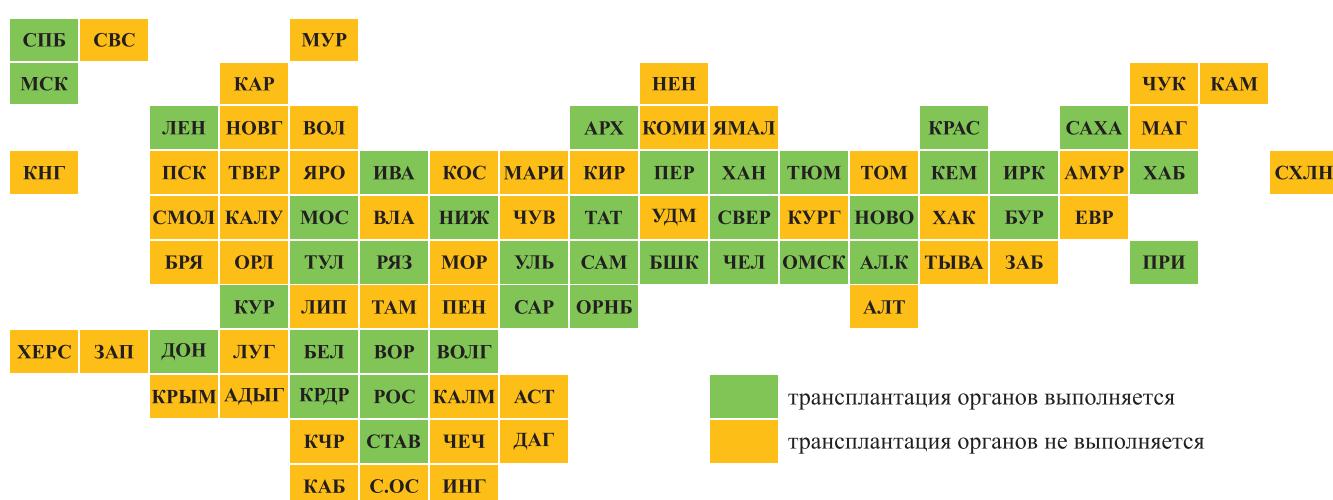


Рис. 1. География центров трансплантации органов в РФ в 2023 году

Fig. 1. Geographic spread of organ transplant centers in the Russian Federation in 2023

Таблица 2

Трансплантационная активность РФ в 2023 году
Transplant activity in the Russian Federation in 2023

№	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего		Почка (всего)		Почка от посмертного донора		Почка родственная		Печень (всего)		Печень от посмертного донора		Печень родственная		Сердце		Поджелудочная железа		Легкие		Комплекс «сердце-легкие»		Тонкая кишка		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14											
1.1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	760	311	215	96	197	95	102	238	0	12	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.2	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский, ЮФО	77	48	39	9	17	17	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	76	76	71	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	41	41	35	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	26	16	8	8	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	45	8	7	1	37	13	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва, ЦФО	20	20	9	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, ЦФО	173	118	118	0	51	51	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	387	238	237	1	132	128	4	7	2	7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	51	1	1	0	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область, ЦФО	94	63	63	0	31	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (КБ № 119), Московская область, ЦФО	20	20	16	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
13	ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново, ЦФО	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	10	6	6	0	3	3	0	1	0	0	0	0
15	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	9	9	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0
16	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, ЦФО	5	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, ЦФО	14	12	11	1	2	2	0	0	0	0	0	0
18	ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Курск, ЦФО	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
19	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, СКФО	6	5	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0
20	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	37	22	19	3	9	8	1	6	0	0	0	0
21	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
22	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	65	40	40	0	18	17	1	6	1	0	0	0
23	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	17	0	0	0	17	17	0	0	0	0	0	0
24	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	33	0	0	0	0	0	0	33	0	0	0	0
25	ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	47	36	31	5	11	11	0	0	0	0	0	0
26	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	42	32	32	0	10	10	0	0	0	0	0	0
27	СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, СЗФО	25	25	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, СЗФО	29	29	27	2	0	0	0	0	0	0	0	0
29	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	19	0	0	0	19	19	0	0	0	0	0	0
30	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	37	36	36	0	1	1	0	0	0	0	0	0
31	ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	9	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0
33	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	75	33	27	6	42	31	11	0	0	0	0	0
34	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	13	0	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0
35	ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	68	64	63	1	4	4	0	0	0	0	0	0

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
36	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	69	39	39	0	28	24	4	2	0	0	0	0
37	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, СФО	20	20	18	2	0	0	0	0	0	0	0	0
38	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, СФО	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
39	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, СФО	14	13	13	0	1	1	0	0	0	0	0	0
40	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск, СФО	38	19	19	0	10	10	0	9	0	0	0	0
41	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	58	38	38	0	17	17	0	3	0	0	0	0
42	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	30	18	18	0	8	8	0	4	0	0	0	0
43	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, УФО	36	32	32	0	2	2	0	2	0	0	0	0
44	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, УФО	16	11	10	1	4	4	0	1	0	0	0	0
45	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Самара, ПФО	54	51	50	1	2	2	0	1	0	0	0	0
46	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	7	7	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0
47	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, ПФО	9	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	30	20	16	4	10	9	1	0	0	0	0	0
49	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	188	116	112	4	72	71	1	0	0	0	0	0
50	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, ПФО	26	0	0	0	0	0	0	26	0	0	0	0
51	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	44	38	38	0	6	6	0	0	0	0	0	0
52	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
53	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова» МЗ РФ, Пермь, ПФО	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
54	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, ПФО	8	8	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
55	ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	24	24	20	4	0	0	0	0	0	0	0	0
56	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	2	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
57	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Улан-Удэ, ДФО	4	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
58	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, ДФО	19	14	14	0	5	5	0	0	0	0	0	0
59	КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Хабаровск, ДФО	16	15	12	3	1	1	0	0	0	0	0	0
Итого		3057	1817	1620	197	829	669	160	386	3	19	2	1

Число трансплантаций органов в РФ по сравнению с 2022 годом увеличилось на 19,6% (+502).

В 2023 г. ежемесячно выполнялось от 192 (в июле) до 335 (в апреле) трансплантаций органов (в среднем по 255), рис. 2.

В прошедшем году выполнялось от 114 до 192 трансплантаций почек в месяц, 54–95 трансплантаций печени, 19–46 трансплантаций сердца.

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в 2023 г. за счет средств системы обязательного меди-

цинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 2683 (87,8%) трансплантации органов (в 2022 г. – 2186, 85,5%), рис. 3. Еще 374 (12,2%) пересадки органов были выполнены за счет средств субъектов РФ и федерального бюджета (в 2022 г. – 369, 14,5%).

Таким образом, увеличение числа трансплантаций органов в 2023 году стало возможным благодаря адекватному увеличению финансирования из системы обязательного медицинского страхования

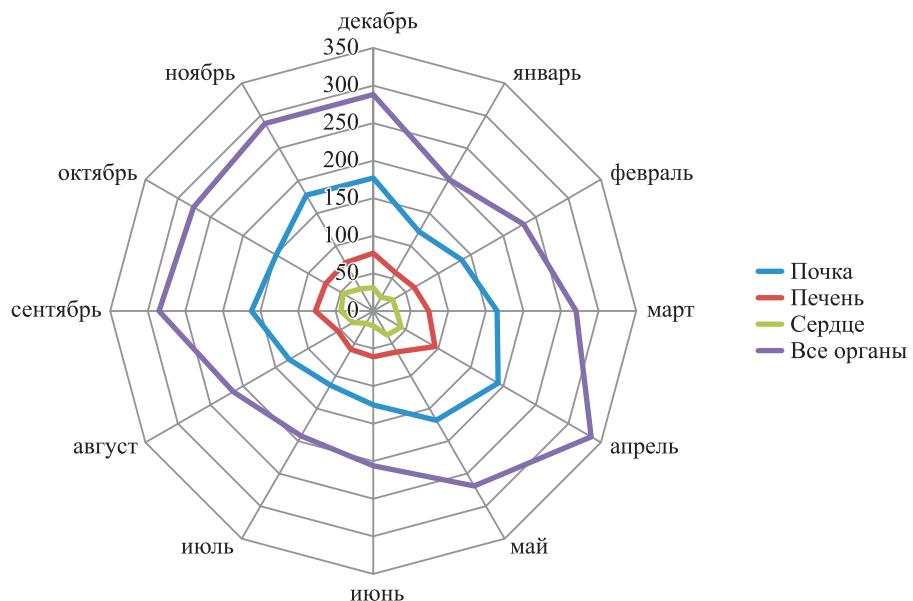


Рис. 2. Число трансплантаций органов по месяцам в 2023 году

Fig. 2. Organ transplantation by months in 2023

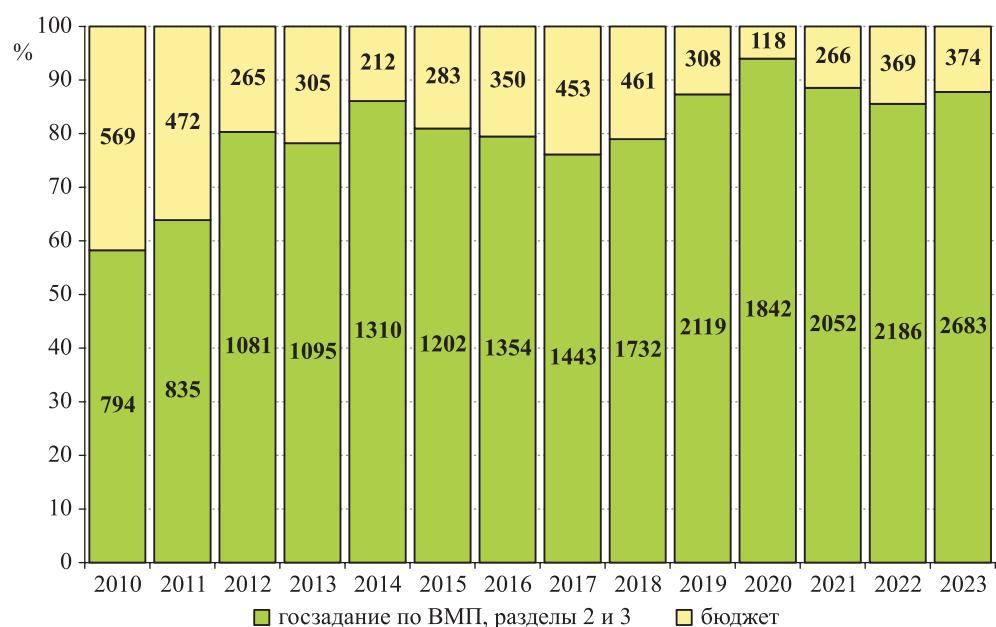


Рис. 3. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2023 гг.

Fig. 3. Funding for organ transplantation in the Russian Federation between 2010 and 2023

для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация».

С 2010 г., когда в регистр был включен данный показатель, число трансплантаций органов, выполняемых за счет средств высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», увеличилось в 3,4 раза, при этом доля трансплантаций органов, выполненных за счет указанных средств, возросла на 29,6%.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» на 2023 год утверждены Постановлением Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. № 2497.

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

В 2023 году донорские программы осуществлялись в 35 субъектах РФ.

За прошедший год были открыты две донорские программы от прижизненного донора:

- в Курской области (почка),
- в Иркутской области (печень).

Число эффективных посмертных доноров в 2023 г. составило 917, или 6,3 на 1 млн населения (табл. 3). Число эффективных посмертных доноров в РФ по сравнению с 2022 годом увеличилось на 20,2% (+154).

Доля эффективных посмертных доноров органов старше 60 лет в 2023 г. составила 22,3% (в 2022 г. – 16,0%), рис. 4. При этом в 6 регионах, где уровень донорской активности был выше 10,0 эффективных доноров на 1 млн населения, их доля была 25,8%.

Увеличение донорской активности в 2023 году состоялось в том числе благодаря расширению практики трансплантации органов от доноров старше 60 лет.

Доля доноров-мужчин была 65,0%, доноров-женщин – 35,0%.

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (100,7 млн), составила 9,1 на 1 млн населения (табл. 4, 5).

Наиболее высокий показатель донорской активности достигнут в Москве – 29,1 на 1 млн населения (в 2022 г. – 26,3). В Республике Татарстан показатель донорской активности составил 17 эффективных доноров на 1 млн населения (13,3). Еще в 4 субъектах РФ, а именно в Кемеровской области, Иркутской области, Санкт-Петербурге и Тюменской области, показатель донорской активности оказался выше 10,0 на 1 млн населения.

В 2023 г. увеличение донорской активности наблюдалось в 25 субъектах РФ, наиболее динамичный рост (+10 эффективных доноров и более) показали: Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Иркутская область и Республика Татарстан.

Снижение донорской активности отмечалось в 5 субъектах РФ, хуже других регионов (снижение на 25% и более) динамика донорской активности в Краснодарском крае, Ставропольском крае и Белгородской области. Однако с учетом стабильно низкой донорской активности в указанных регионах снижение в 2023 г. не оказало существенного влияния на значение данного показателя в целом по РФ.

На долю Москвы и Московской области в 2023 г. приходится 46,1% (423) эффективных доноров (в 2022 г. было 362 – 47,4%). Таким образом, 39,6% прироста донорской активности в 2023 г. было обеспечено за счет московской агломерации и 60,4% – за счет увеличения донорской активности в других регионах страны.

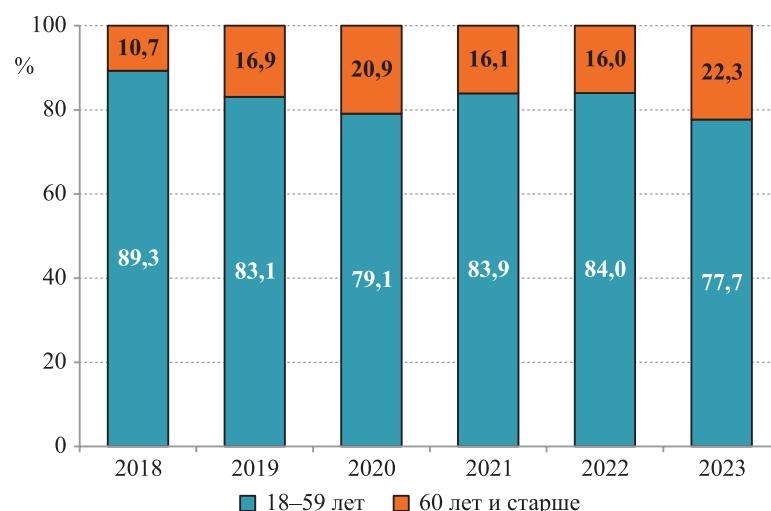


Рис. 4. Возрастная структура эффективных доноров органов в 2018–2023 гг.

Fig. 4. Age structure of effective organ donors between 2018 and 2023

Таблица 3

Показатели, связанные с посмертным донорством органов в регионах РФ в 2023 г.

Indicators associated with deceased organ donation in the regions of the Russian Federation in 2023

№ пп.	Регион	Центр координации органного донорства	Население (млн)	Число активных донорских баз		Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)		в т. ч. с диагнозом «смерть мозга» (абс., %)	в т. ч. мультиорганные доноры (абс., %)	
				4	5	6	7			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Москва	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»	13,1	21	381	29,1	355	93,2	324	85,0
2	Московская область	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владими르ского»	8,6	13	42	4,9	42	100,0	38	90,5
3	Ивановская область	ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница»	1,0	1	2	2,0	2	100,0	2	100,0
4	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»	1,5	1	3	2,0	3	100,0	3	100,0
5	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»	2,3	3	4	1,7	4	100,0	0	0,0
6	Тульская область	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»	1,5	1	5	3,3	4	80,0	4	80,0
7	Рязанская область	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница»	1,1	1	9	8,2	9	100,0	9	100,0
8	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК	5,8	1	13	2,2	12	92,3	9	69,2
9	Волгоградская область	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ в г. Волжский	2,5	3	15	6,0	15	100,0	11	73,3
10	Ростовская область	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»	4,2	1	24	5,7	24	100,0	24	100,0
11	Ставропольский край	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»	2,9	1	2	0,7	2	100,0	1	50,0
12	Санкт-Петербург	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»	5,6	6	62	11,1	62	100,0	53	85,5
13	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»	2,0	1	18	9,0	18	100,0	14	77,8
14	Архангельская область	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич»	1,0	1	3	3,0	3	100,0	3	100,0
15	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»	2,8	4	27	9,6	25	92,6	22	81,5
16	Кемеровская область – Кузбасс	ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»	2,6	10	35	13,5	29	82,9	14	40,0
17	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»	2,3	2	26	11,3	26	100,0	24	92,3
18	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница»	2,1	1	9	4,3	9	100,0	2	22,2
19	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница»	2,8	3	13	4,6	12	92,3	9	69,2
20	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»	4,2	2	18	4,3	18	100,0	16	88,9
21	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»	3,4	1	13	3,8	13	100,0	10	76,9
22	Тюменская область	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»	1,6	3	17	10,6	17	100,0	3	17,6
23	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница»	1,7	3	5	2,9	5	100,0	4	80,0

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
24	Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ	3,1	4	27	8,7	23	85,2	3	11,1
25	Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница»	2,4	1	9	3,8	9	100,0	7	77,8
26	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России	3,1	4	9	2,9	9	100,0	8	88,9
27	Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»	4,0	3	68	17,0	68	100,0	60	88,2
28	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»	4,1	6	20	4,9	20	100,0	8	40,0
29	Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»	1,8	2	11	6,1	11	100,0	11	100,0
30	Приморский край	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1»	1,8	1	7	3,9	7	100,0	5	71,4
31	Пермский край	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»	2,5	1	3	1,2	3	100,0	1	33,3
32	Хабаровский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. С.И. Сергеева»	1,3	1	7	5,4	7	100,0	1	14,3
33	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России	–	2	1	–	1	100,0	1	100,0
34	Ведомственная программа ФМБА РФ	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России»	–	3	9	–	9	100,0	4	44,4
		Всего	146,4	112	917	6,3	876	95,5	708	77,2

Таблица 4

Рейтинг регионов по донорской активности в 2023 году

Rating of regions by donor activity in 2023

№ пп.	Субъект РФ (регион)	Насе- ление в 2023 г., млн	Число эффектив- ных доноров на 1 млн населения		№ пп.	Субъект РФ (регион)	Насе- ление в 2023 г., млн	Число эффектив- ных доноров на 1 млн населения	
			2023 г.	2022 г.				2023 г.	2022 г.
1	Москва	13,1	29,1	26,3	17	Красноярский край*	2,8	4,6	3,4
2	Республика Татарстан	4,0	17,0	13,3	18	Алтайский край	2,1	4,3	4,3
3	Кемеровская область	2,6	13,5	15,8	19	Свердловская область	4,2	4,3	2,3
4	Иркутская область	2,3	11,3	6,3	20	Приморский край	1,8	3,9	3,7
5	Санкт-Петербург	5,6	11,1	8,0	21	Саратовская область	2,4	3,8	2,9
6	Тюменская область	1,6	10,6	10,7	22	Челябинская область	3,4	3,8	2,6
7	Новосибирская область	2,8	9,6	6,8	23	Тульская область	1,5	3,3	2,1
8	Ленинградская область	2,0	9,0	8,9	24	Архангельская область	1,0	3,0	2,7
9	Самарская область	3,1	8,7	7,4	25	Нижегородская область	3,1	2,9	2,2
10	Рязанская область	1,1	8,2	6,4	26	ХМАО – Югра	1,7	2,9	1,8
11	Оренбургская область	1,8	6,1	2,6	27	Краснодарский край	5,8	2,2	3,0
12	Волгоградская область	2,5	6,0	3,2	28	Белгородская область	1,5	2,0	3,3
13	Ростовская область	4,2	5,7	5,0	29	Ивановская область	1,0	2,0	0,0
14	Хабаровский край	1,3	5,4	0,0	30	Воронежская область	2,3	1,7	1,3
15	Республика Башкортостан	4,1	4,9	5,0	31	Пермский край	2,5	1,2	1,0
16	Московская область	8,6	4,9	3,8	32	Ставропольский край	2,9	0,7	1,1
						Россия (85 субъектов РФ)	146,4	6,3	5,2

* – Без учета донорской программы ФСКНЦ ФМБА, Красноярск.

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

Таблица 5

Динамика числа посмертных доноров (эффективных доноров) between 2006 and 2023.

Deceased organ donors (effective donors) between 2006 and 2023

№ пп	Регион	Deceased organ donors (effective donors) between 2006 and 2023																		
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	125	+14	151	+26	142	-9
2	Московская область	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	56	-5	51	-5	44	-7
3	Белгородская область	2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	3	-3	1	-2	2	+1	5	-4	-1
4	Воронежская область	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	6	0	-1	7	+2	
5	Тульская область																			
6	Рязанская область																			
7	Ивановская область																			
8	Краснодарский край		3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	41	-1	23	-18	25	+2	24	-1	19	-5
9	Волгоградская область	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	15	-2	18	+3	8	-10
10	Ростовская область																			
11	Ставропольский край																			
12	Санкт- Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	22	-12	13	-9	23	+10	31	+8
13	Ленинградская область	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	10	0	10	0	9	-1	7	-2
14	Архангельская область																			
15	Новосибирская область	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	17	-3	11	-6	14	+3

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
16	Кемеровская область	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	26	+14	26	0	31	+5	28	-3	34	+6	22	-12	30	+8	40	+10	27	-13	28	+1	41	+13	35	-6
17	Иркутская область		4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1	2	-1	7	+5	16	+9	16	0	8	-8	15	+7	26	+11		
18	Омская область	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	11	-3	14	+3	16	+2	11	-5	4	-7	4	0	3	-1	2	-1	2	0	0	0	0	0	0	
19	Алтайский край																																			
20	Красноярский край																																			
21	Свердловская область	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	18	+4	23	+5	18	-5	15	-3	22	+7	24	+2	24	0	6	-18	14	+8	10	-4	18	+8
22	Челябинская область																																			
23	Тюменская область																																			
24	ХМАО – Югра																																			
25	Самарская область	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	21	+2	20	-1	18	-2	26	+8	28	+2	23	-5	25	+2	24	-1	24	0	23	-1	27	+4
26	Саратовская область																																			
27	Нижегородская область																																			
28	Республика Татарстан	3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3	3	+2	4	+1	15	+11	21	+6	35	+14	52	+17	68	+16	
29	Республика Башкортостан																																			
30	Оренбургская область																																			
31	Республика Саха (Якутия)																																			
32	Приморский край																																			
33	Пермский край																																			
34	Хабаровский край																																			
35	ФМБА, Москва																																			
36	Красноярск																																			
ИТОГО в РФ	225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	412	-58	420	+8	465	+45	434	-31	499	+53	565	+78	639	+74	732	+93	564	-168	652	+88	763	+111	917	+154	

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

Note. Donor activity of FSRCC under FMBA, Krasnovarsk, is presented as a separate program.

Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 876, их доля в общем пуле эффективных доноров – 95,5% (рис. 5). В 24 субъектах РФ центры работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга». Впервые не было отмечено донорских программ, в которых доля доноров с диагнозом «смерть мозга» ниже 80,0%.

В 2023 году было выполнено 708 мультиорганных изъятий, доля мультиорганных изъятий от общего числа изъятий составила 77,2%. В 20 регионах доля мультиорганных изъятий составила 70,0% и более.

Недостаточно эффективно (доля мультиорганных доноров менее 50,0%) используется донорский ресурс в Воронежской области, Кемеровской области, Алтайском крае, Тюменской области, Самарской области, Республике Башкортостан, Пермском крае, Хабаровском крае.

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров в 2023 году составил 362, или 51,1% от общего числа мультиорганных доноров в стране (2022 г. – 294 и 38,5%).

Среднее количество органов, полученное от одного посмертного донора, в 2023 г. было 2,9 (в 2022 г. – 2,8). Показатель использования донорских почек составил 88,3% (в 2022 г. – 87,4%).

В 2023 году число изъятий органов (почка, часть печени) у живых родственных доноров составило 357, или 28,0% от общего числа изъятий 1274 (2022 г. – 386 и 33,6%).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

В 2023 году всего было выполнено 1817 трансплантаций почки (рис. 6).

Трансплантации почки выполнялись в 50 центрах. По сравнению с 2022 г. число трансплантаций почки увеличилось на 16,3% (+255). Новая программа трансплантации почки от прижизненного донора открыта в Курской области (ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Курск).

Число трансплантаций почки от посмертного донора в 2023 г. составило 1620. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 197 (рис. 6).

В табл. 6 и на рис. 7 представлены центры трансплантации почки, выполнившие наибольшее число пересадок почки по итогам 2023 года.

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

Однако и в других субъектах РФ в 2023 году центры трансплантации почки показали существенное увеличение трансплантационной активности: Санкт-Петербург +40, Республика Татарстан +33, Московская область +24, Иркутская область +21, Свердловская область +18, Волгоградская область +12, Самарская область +10 и др.

В 2023 г. 8 центров трансплантации почки выполнили более 50 операций за год – это НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (311), НИИ СП им. Н.В. Скли-

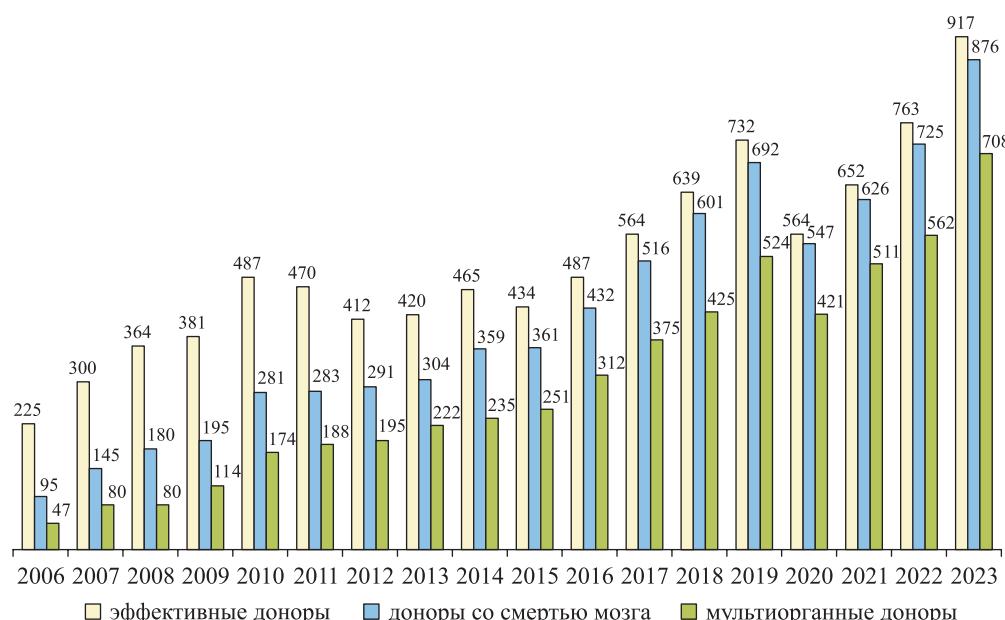


Рис. 5. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2023 гг.

Fig. 5. Structure of effective organ donors in the Russian Federation in 2006–2023

фосовского (238), ГКБ им. С.П. Боткина (118), Республикаанская клиническая больница, Казань (116), НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина (76), Кузбасская ОКБ им. С.В. Беляева (64), МОНИКИ им. М.Ф. Владимира (63), СамГМУ (51). От 30 до 49 операций за год сделали 11 центров, еще 12 центров выполнили от 15 до 29. Остальные 19 (38%) выполнили менее 15 трансплантаций почки за год.

В 2023 году в 30 центрах (60%) выполнялись родственные трансплантации почки, всего было проведено 197 трансплантаций. Только 4 центра трансплантации почки сделали 7 и более операций за год – это НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (96) и его филиал (9), НМИЦ здоровья детей (11), РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (8), СГМУ им. В.И. Рazuмовского (7). При этом 53,3% всех родственных

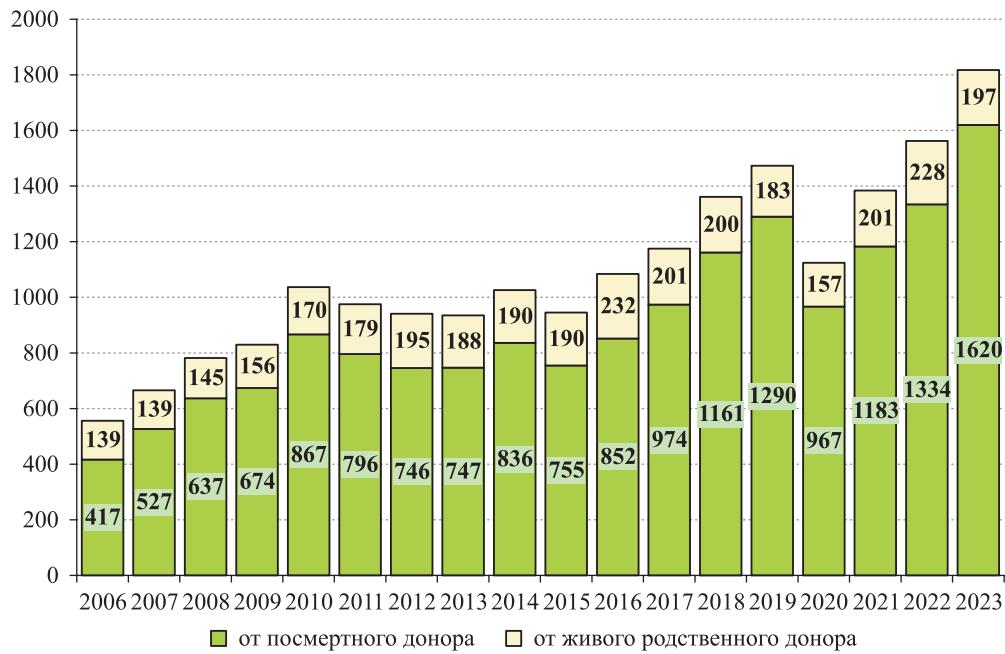


Рис. 6. Трансплантация почки в РФ в 2006–2023 гг.

Fig. 6. Kidney transplantation in the Russian Federation in 2006–2023

Таблица 6

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки
Leading centers by number of kidney transplants performed

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций почки	Число пересадок почки в 2023 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	311
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	238
3	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	118
4	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	116
5	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва	76
6	ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	64
7	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира», Московская область	63
8	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	51
9	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский	48
10	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва	41
ИТОГО		1126
62,0% от общего числа пересадок почки в РФ (1817)		

трансплантаций почки в РФ выполняет НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова и его филиал (105). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2023 г. составила 10,8% от общего числа трансплантаций почки (в 2022 г. – 14,6%).

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним до 17 лет включительно) в 2023 г. выполнялись в 6 центрах, всего было проведено 133 пересадки (в 2022 г. – 118), в том числе в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (61), в Российской детской клини-

ческой больнице (41), в НМИЦ здоровья детей (20), рис. 8.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

В 2023 г. было выполнено 388 трансплантаций сердца, из них 17 пересадок детям и 2 пересадки комплекса «сердце–легкие» (в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова). По сравнению с 2022 г. число трансплантаций сердца увеличилось на 25,3% (+78).

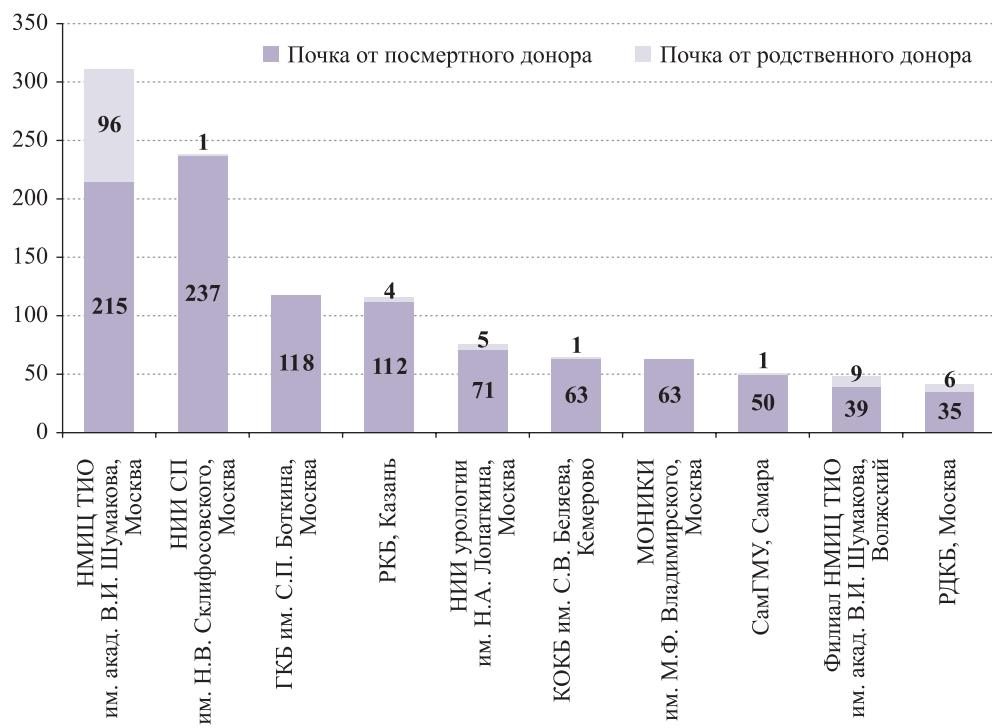


Рис. 7. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки

Fig. 7. Leading centers by number of kidney transplants performed

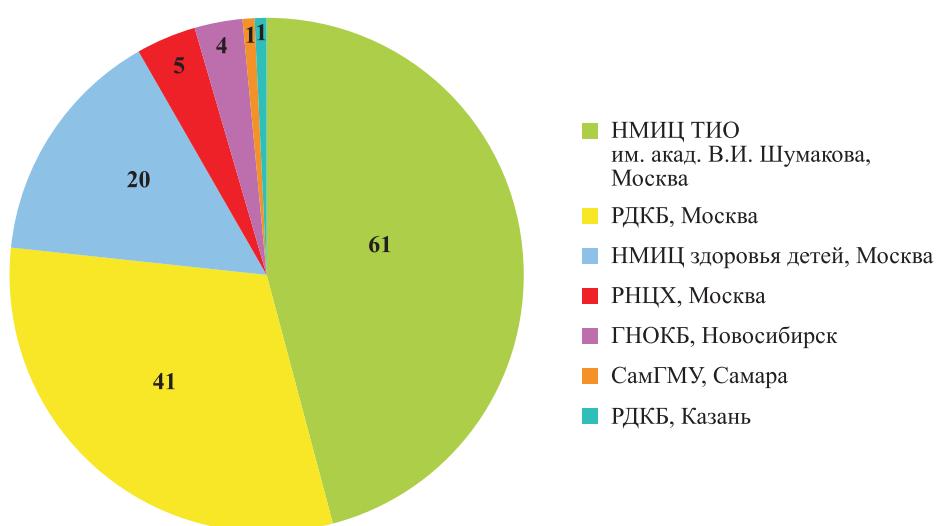


Рис. 8. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2023 году.

Fig. 8. Pediatric kidney transplantation in the Russian Federation in 2023

Трансплантации сердца выполнялись в 22 центрах. Новая программа трансплантации сердца открыта в Пермском крае (Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова»).

На долю НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (240), включая Филиал в г. Волжский (12), приходится 64,9% от общего числа трансплантаций сердца в

РФ (252, включая 2 сердечно-легочных комплекса). Программа трансплантации сердца в данном центре продолжает определять уровень доступности данного вида трансплантационной помощи в стране.

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

Таблица 7

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций сердца
Leading centers by number of heart transplants performed

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций сердца	Число пересадок сердца в 2023 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	240*
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург	33
3	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань	26
4	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово	13
5	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский	12
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск	9
7	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск	9
ИТОГО		342
88,1% от общего числа пересадок сердца в РФ (388)		

* – включая 2 комплекса «сердце–легкие».

* – including 2 «heart–lung» complexes.

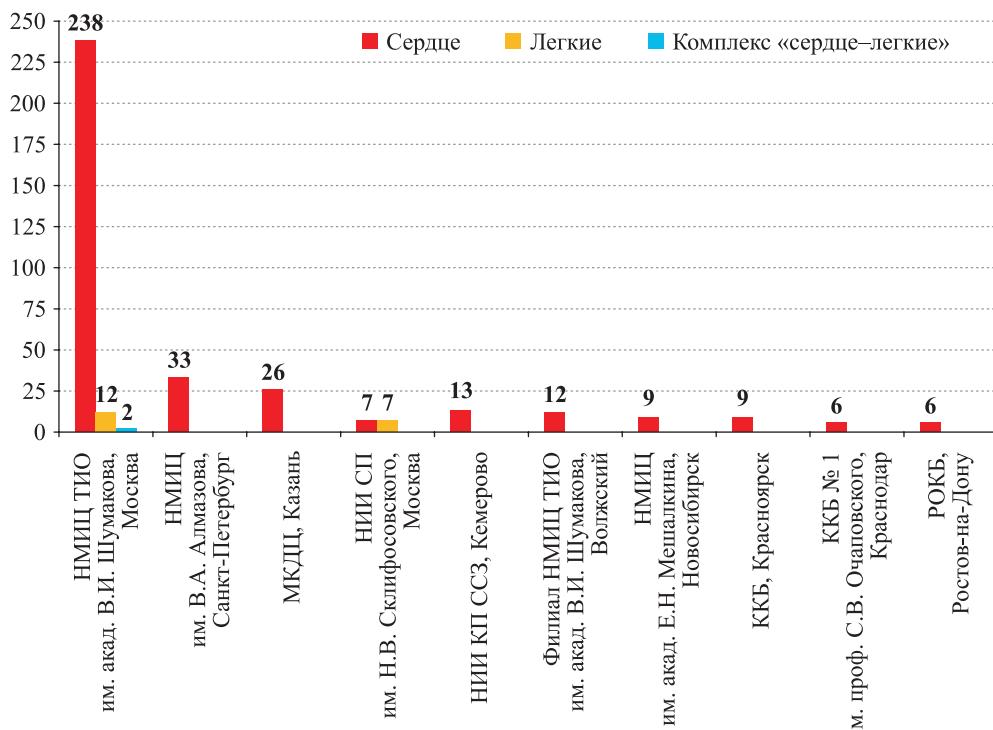


Рис. 9. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций сердца

Fig. 9. Leading centers by number of heart transplants performed

лано наибольшее число пересадок сердца и легких по итогам 2023 года.

Кроме НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (Москва) более 10 трансплантаций сердца в РФ выполняется в НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург (33), Межрегиональном клинико-диагностическом центре, Казань (26), НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово (13) и в Филиале НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова г. Волжский (12).

Следует отметить увеличение числа трансплантаций сердца в Республике Татарстан с 8 до 26; в Филиале НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова г. Волжский с 2 до 12 и в Санкт-Петербурге с 28 до 33.

Еще 6 центров трансплантации в 2023 году выполнили от 5 до 9 трансплантаций сердца: НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск), Краевая клиническая больница (Красноярск), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва), ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар), РОКБ (Ростов-на-Дону), РКБ (Уфа). Остальные 11 (50%) выполнили менее 5 трансплантаций сердца за год.

Трансплантации легких в 2023 г. выполнялись в 2 центрах трансплантации, всего было выполнено 19 пересадок легких и 2 пересадки комплекса «сердце-легкие»: в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова – 12 пересадок легких и 2 комплекса, в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 7 пересадок легких.

В 2023 г. всего было выполнено 829 трансплантаций печени, из них 130 пересадок детям. Трансплантации печени выполнялись в 34 центрах. По сравнению с 2022 г. число трансплантаций печени увеличилось на 170, или 25,8% (2022 г. – 659).

В 2023 г. было открыто 3 новые программы трансплантации печени: от прижизненного донора – в ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск; от посмертного донора – в КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Хабаровск, и в ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово.

В 2023 году 2 центра трансплантации выполнили более 100 пересадок печени – это НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (197) и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (132). Еще 4 центра трансплантации выполнили 40 и более пересадок печени каждый: РКБ, Казань (72), ГКБ им. С.П. Боткина (51), МКНПЦ им. А.С. Логинова (50), ГНОКБ, Новосибирск (42). От 15 до 40 пересадок печени сделали 9 центров. Остальные 19 (57,6%) выполнили менее 15 трансплантаций печени за год.

В табл. 8 и на рис. 10 представлены центры трансплантации, в которых было сделано наибольшее число пересадок печени по итогам 2023 года.

Рейтинг демонстрирует лидерство трансплантационных программ ведущих центров трансплантации в столице, что является следствием эффективной работы Московского координационного центра

Таблица 8

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени
Leading centers by number of liver transplants performed

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций печени	Число пересадок печени в 2023 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	197
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	132
3	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	72
4	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	51
5	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва	50
6	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	42
7	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	37
8	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимировского», Московская область	31
9	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	28
ИТОГО		640
77,2% от общего числа пересадок печени в РФ (829)		

органного донорства и использования технологии пересадки части печени от живого родственного донора. Следует отметить положительную динамику развития трансплантационных программ Республики Татарстан, Свердловской области, Иркутской области, Филиала НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в г. Волжский, ведущую роль педиатрической программы трансплантации печени от живого родственного донора в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (Москва).

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 11 центрах (32,4%), всего было выполнено 160 таких операций. Только 4 центра трансплантации печени сделали 10 и более операций за год – это НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (102), ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (24), ГНОКБ, Новосибирск (11), РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (10). При этом 63,7% всех родственных трансплантаций печени в РФ выполняет НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова. Средняя частота использования прижизненного донорства печени в 2023 г. составила 19,3% от общего числа трансплантаций печени (в 2022 г. – 24,0%).

В 2023 г. была выполнено 130 пересадок печени детям (в основном раннего возраста). Трансплантации печени детям выполнялись в 4 центрах: в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (117) и

его филиале в г. Волжский (1), в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (9), в ГНОКБ, Новосибирск (2), в ИОКБ, Иркутск (1). На долю НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова приходится 90,8% от общего числа трансплантаций печени детям. Педиатрическая программа в данном центре продолжает определять уровень доступности данного вида трансплантационной помощи в стране.

Трансплантации поджелудочной железы в 2023 г. осуществлялись в 2 центрах трансплантации: в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (2) и РОКБ, Ростов-на-Дону (1). Всего было сделано 3 пересадки поджелудочной железы (в 2022 г. – 10), все в комплексе с почкой. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского также была выполнена 1 трансплантация тонкой кишки.

Число экстракраниальных трансплантаций в 2023 г. составило 1240, или 40,6% от общего числа трансплантаций 3057 (в 2022 г. 993 – 38,9%). Доля московской агломерации в трансплантации экстракраниальных органов составляет 63,1% (783).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций экстракраниальных органов в РФ увеличилось на 1134 (в 11,7 раза), рис. 11 и 12.

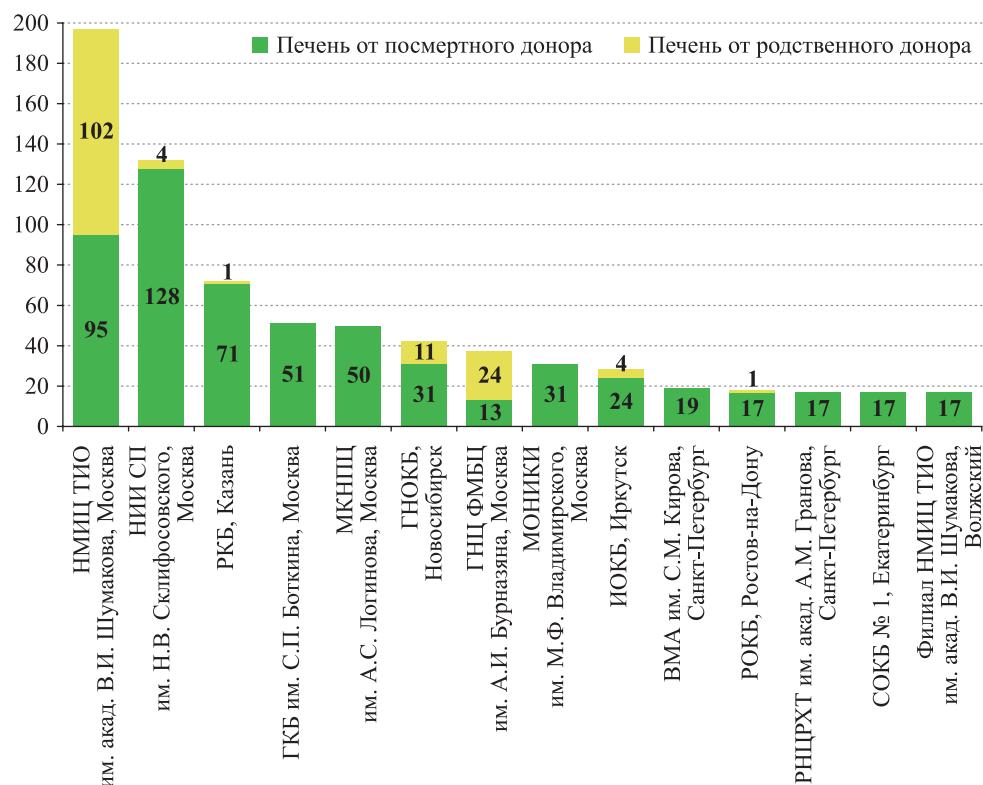


Рис. 10. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени

Fig. 10. Leading centers by number of liver transplants performed

В табл. 9 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2023 гг.

ПАЦИЕНТЫ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ

На декабрь 2023 г. в РФ число пациентов с трансплантированными органами оценивается в 21 000 (табл. 10).

За 9 лет наблюдений число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось в 2,5 раза:

- число пациентов с трансплантированной почкой оценивается в 14 258 чел. (97,4 на 1 млн);
- после пересадки печени – 4644 (31,7 на 1 млн);
- после пересадки сердца – 2084 (14,2 на 1 млн).



Рис. 11. Трансплантация печени в 2006–2023 гг.

Fig. 11. Liver transplantation in the Russian Federation between 2006 and 2023

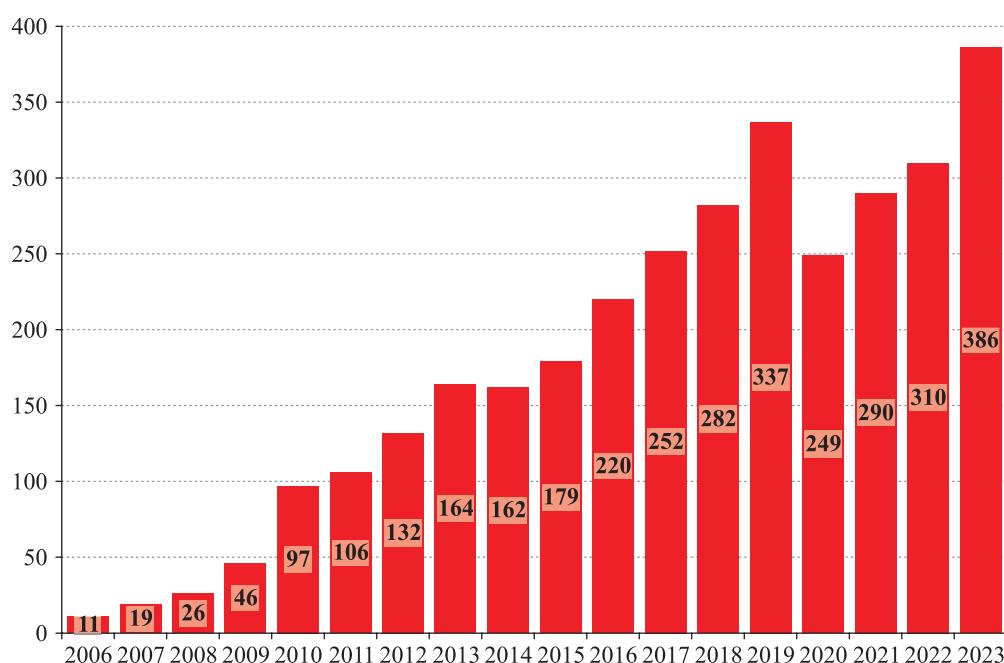


Рис. 12. Трансплантация сердца в 2006–2023 гг.

Fig. 12. Heart transplantation in the Russian Federation between 2006 and 2023

Таблица 9

Трансплантация органов в России в период 2006–2023 гг.
Organ transplantation in the Russian Federation between 2006 and 2023

№ п/п.	Орган	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
		А6c. почки																	
1	Почки всего, в том числе: от посмерт- ного донора от живого родственни- ко донора	556	666	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	941	-34	935	-6	1026	+91	945
2	от посмерт- ного донора	417	527	+110	637	+110	666	+29	867	+201	796	-71	746	-50	747	+1	836	+89	755
3	от живого родственни- ко донора	139	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	195	+16	188	-7	190	0	232
4	Печень всего, в том числе: от посмерт- ного донора от живого родственни- ко донора	88	117	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	243	+39	272	+29	302	+30	325
5	от посмерт- ного донора	43	69	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	139	+16	154	+15	176	+22	192
6	от живого родственни- ко донора	-45	48	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	104	+23	119	+15	126	+7	133
7	Сердце	11	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	164	+32	162	-2	179
8	Поджелу- дочная железа	6	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	14	-9	19	+5	12
9	Легкие	1	0	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	10	+5	12	+2	14
10	Комплекс «сердце- легкие»																		
11	Тонкая кишка																		
	Всего	662	813	+151	942	+129	1060	+118	1363	+303	1307	-56	1345	+38	1400	+55	1522	+122	1485

Таблица 10

Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2023 гг.
Number of organ transplant recipients in the Russian Federation between 2013–2023

Код МКБ-Х	Число пациентов в реестре, чел.																						
	2013 г. абс.	изм. (%)	2014 г. абс.	изм. (%)	2015 г. абс.	изм. (%)	2016 г. абс.	изм. (%)	2017 г. абс.	изм. (%)	2018 г. абс.	изм. (%)	2019 г. абс.	изм. (%)	2020 г. абс.	изм. (%)	2021 г.* абс.	изм. (%)	2022 г.* абс.	изм. (%)	2023 г.* абс.	изм. (%)	
Z94.0 Наличие трансплантированной почки	6651	7502	12,8	8164	8,8	9063	11,0	9658	6,6	10 851	12,4	11 880	9,5	12 563	5,7	12 969	—	13 514	—	14 258	—	—	—
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца	416	520	25,0	639	22,9	803	25,7	952	18,6	1164	22,3	1355	16,4	1524	12,5	1687	—	1855	—	2084	—	—	—
Z94.2 Наличие трансплантированного легкого	2	3	50,0	4	33,3	5	25,0	8	60,0	28	250,0	26	—7,1	24	—7,7	—	—	—	—	—	—	—	—
Z94.4 Наличие трансплантированной печени	1150	1406	22,3	1649	17,3	1948	18,1	2152	10,5	2632	22,3	3032	15,2	3489	15,1	3820	—	4165	—	4644	—	—	—
Z94.8 Наличие других трансплантированных органов и тканей (костного мозга, кишечника, поджелудочной железы)	334	467	39,8	654	40,0	808	23,5	909	12,5	1135	24,9	1344	18,4	1497	11,4	—	—	—	—	—	—	—	—
ИТОГО	8553	9898	15,7	11 110	12,2	12 627	13,7	13 679	8,3	15 810	15,6	17 637	11,6	19 097	8,3	—	—	—	—	—	—	—	—

* – Число пациентов с трансплантированными органами оценочное, так как рассчитано от значения предыдущего года на основании данных о числе трансплантаций органов в 2021–2023 гг. и данных о средней выживаемости пациентов.

* – The number of patients with transplanted organs is estimated since it is calculated from the previous year based on the data on the number of organ transplants in 2021–2023 and the data on the average survival of patients.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2023 году число трансплантаций органов в РФ увеличилось по сравнению с 2022 годом на 19,6% (+502); при этом:

- число трансплантаций почки увеличилось на 16,3% (+255);
- число трансплантаций сердца увеличилось на 25,3% (+78);
- число трансплантаций печени увеличилось на 25,8% (+170).

Число эффективных посмертных доноров в РФ по сравнению с 2022 годом увеличилось на 20,2% (+154).

В 2023 году задачи и тенденции в развитии донорства и трансплантации органов в субъектах РФ оставались прежними и не теряли своей актуальности:

- расширение географии и числа центров трансплантации;
- эффективное выявление нуждающихся пациентов и включение их в лист ожидания трансплантации органов;
- увеличение числа посмертных доноров органов в соответствии с имеющимся донорским ресурсом, увеличение доли мультиорганных доноров;
- увеличение числа трансплантаций органов в соответствии с реальной потребностью населения;
- приоритетное обеспечение трансплантационной помощью детского населения;
- 100% охват медицинским наблюдением, включая лекарственное обеспечение, пациентов с трансплантированными органами.

В 2023 году было открыто 5 новых программ донорства и трансплантации органов:

- в Курской области выполнена трансплантация почки от прижизненного родственного донора (ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница»);
- в Пермском крае выполнена трансплантация сердца (Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова);
- в Иркутской области выполнено 2 трансплантации печени от прижизненного родственного донора (ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»);
- в Хабаровском крае выполнена трансплантация печени от посмертного донора (КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1»);
- в Кемеровской области выполнено 4 трансплантации печени от посмертного донора (ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»).

Москва остается безусловным лидером развития донорства и трансплантации органов в РФ, демонст-

рируя высокий для мировой практики уровень донорской и трансплантационной активности. Из других региональных программ, демонстрирующих высокую активность, следует отметить Республику Татарстан, Кемеровскую область – Кузбасс, Иркутскую область, Санкт-Петербург, Тюменскую область и Филиал НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (Волгоградская область, Волжский).

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России и его Филиале в г. Волжский выполняется 27,4% от общего числа трансплантаций органов в стране, 53,3% родственных трансплантаций почки, 61,8% трансплантаций сердца, 63,7% родственных трансплантаций печени.

Число пациентов в листах ожидания в центрах трансплантации держится примерно на одном уровне, прирастая при открытии новых центров и программ трансплантации органов в субъектах РФ, а также при увеличении трансплантационной активности центров.

Результаты донорских программ в Москве (29,1 эффективного донора на 1 млн), в Республике Татарстан (17,0), в Кемеровской области – Кузбассе (13,5) свидетельствуют о высоком потенциале для увеличения числа посмертных доноров в других субъектах РФ при надлежащей организации этой деятельности, включая контроль со стороны органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья, адекватное финансовое обеспечение медицинской деятельности, связанной с донорством органов для трансплантации, активную работу с донорами с расширенными критериями, в т. ч. с донорами старше 60 лет.

Среднее значение для показателя «доля эффективных доноров органов с диагнозом смерти мозга» в РФ выше 95,0%, для показателя «доля мультиорганных доноров» – выше 75,0%, что свидетельствует об эффективности использования донорского ресурса в большинстве субъектов РФ, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов. Недостижение указанных значений в субъектах РФ (Тюменская область, Кемеровская область – Кузбасс, Республика Башкортостан, Самарская область) должно рассматриваться руководителями и специалистами здравоохранения как неудовлетворительный результат работы и как основание для разработки и реализации плана соответствующих мероприятий по повышению эффективности донорской программы в регионе.

В РФ продолжается планомерное увеличение числа трансплантаций органов, при этом имеющиеся мощности медицинских организаций, в которых выполняются операции у доноров и реципиентов, позволяют и дальше наращивать объемы трансплан-

тационной помощи при условии адекватного финансирования, работы с листом ожидания и донорского обеспечения.

В РФ созданы необходимые условия для приоритетного обеспечения трансплантационной помощью детского населения. Всем выявленным детям, нуждающимся в пересадке органов, трансплантация осуществляется в кратчайшие сроки, как правило, в федеральных центрах (НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, Российская детская клиническая больница, НМИЦ здоровья детей, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского) и региональных медицинских организациях. Дальнейшее увеличение числа педиатрических трансплантаций зависит от эффективности выявления и маршрутизации таких пациентов из субъектов РФ. НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова постоянно взаимодействует с детскими больницами третьего уровня и с главными внештатными специалистами-педиатрами органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья для решения данного вопроса.

В 2023 г. специалисты ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России регулярно выезжали в регионы с целью изучения и анализа организации трансплантационной помощи, ежедневно проводили телемедицинские консультации, образовательные конференции и методические семинары, формируя благоприятные условия и необходимый фокус внимания для дальнейшего внедрения трансплантационных технологий в субъектах РФ. Также органам здравоохранения и медицинским организациям, участвующим в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, в медицинской деятельности, связанной с донорством органов для трансплантации, оказывалась методическая помощь в разработке региональных «дорожных карт» (планов развития) трансплантационной помощи, хорошо зарекомендовавших себя в качестве инструмента для многолетнего планирования развития донорских и трансплантационных программ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года. *Трансплантология 2009: итоги и перспективы*. Вып. I / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2010: 8–20. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. Transplantology 2009: results and prospects. Vol. I / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2010: 8–20.*
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том II. 2010 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011: 18–32. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. Transplantology: results and prospects. Vol. II. 2010 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2011: 18–32.*
3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том III. 2011 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2012: 14–37. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011 (IV report of National Registry). Transplantology: results and prospects. Vol. III. 2011 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2012: 14–37.*
4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2013: 8–28. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012. (V report of National Registry). Transplantology: results and prospects. Vol. IV. 2012 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2013: 8–28.*
5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 32–57. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2013 (VI report of National Registry). Transplantology: results and prospects. Vol. V. 2013 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2014: 32–57.*
6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 44–75. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014 (VII report of National Registry). Transplantology: results and prospects. Vol. VI. 2014 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2015: 44–75.*
7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 38–71. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015 (VIII report of National Registry). Transplantology: results and prospects. Vol. VII. 2015 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2016: 38–71.*
8. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российской трансплантологического об-

- щества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2017: 33–66. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2016 (IX report of National Registry)*. *Transplantology: results and prospects*. Vol. VIII. 2016 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2017: 33–66.
9. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2018: 26–63. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017 (X report of National Registry)*. *Transplantology: results and prospects*. Vol. IX. 2017 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2018: 26–63.
10. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году (XI сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том X. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 46–85. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018 (XI report of National Registry)*. *Transplantology: results and prospects*. Vol. X. 2018 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2019: 46–85.
11. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году (XII сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XI. 2019 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2020: 52–93. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2019 (XII report of National Registry)*. *Transplantology: results and prospects*.
12. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году (XIII сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XII. 2020 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2021: 22–63. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2020 (XIII report of National Registry)*. *Transplantology: results and prospects*. Vol. XII. 2020 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2021: 22–63.
13. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году (XIV сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XIII. 2021 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2022: 38–72. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2021 (XIV report of National Registry)*. *Transplantology: results and prospects*. Vol. XIII. 2021 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2022: 38–72.
14. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году (XV сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XIV. 2022 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2023: 25–59. *Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2022 (XV report of National Registry)*. *Transplantology: results and prospects*. Vol. XIV. 2022 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2023: 25–59.

Статья поступила в редакцию 19.07.2024 г.
The article was submitted to the journal on 19.07.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-32-42

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ

В.Л. Коробка^{1, 2}, В.Д. Пасечников^{1, 3}, Ю.В. Хоронько², Р.В. Коробка^{1, 2}, Е.С. Пак^{1, 2},
М.В. Малеванный^{1, 2}, Д.В. Пасечников³

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

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

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

Цель: установить факторы риска и предикторы развития повторных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом, ожидающих трансплантацию печени. **Материалы и методы.** Проведено сравнительное ретроспективное исследование пациентов с декомпенсированным циррозом (n = 51), находившихся в листе ожидания трансплантации печени. Проведен анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, индексов MELD-Na, Child-Turcotte-Pugh, печеночной энцефалопатии, выраженности асцита, степени варикозных узлов, количества последовательных лигирований варикозных узлов, а также манометрического исследования с расчетом показателя градиента внутрипеченочного венозного давления в группах пациентов с развившимися повторными кровотечениями (n = 39) и без них (n = 12). Методом Каплана-Майера с определением логарифмического критерия (Log-Rank) проведено сравнение пропорций пациентов в различных группах. Оценку накопленных рисков в сравниваемых группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в одновариантном и многовариантном анализе. **Результаты.** В течение 60 месяцев от начала наблюдения и одновременного начала профилактики посредством комбинации приема неселективных β -блокаторов и эндоскопического лигирования варикозных узлов у 39 из 51 больного (75,6%) развились повторные кровотечения. На основе проведенного анализа выявлены значимые различия (факторы риска развития повторных кровотечений): показатели концентраций креатинина, MELD-Na, степени печеночной энцефалопатии, среднего уровня градиента печеночного венозного давления (ГПВД) и его уровня >14 мм рт. ст. Методом Каплана-Майера с определением Log-Rank-критерия установлено, что пропорция пациентов без развития повторных кровотечений была достоверно большей в группе больных с величиной ГПВД ≤ 14 мм рт. ст., чем в группе больных с величиной ГПВД >14 мм рт. ст. (p = 0,027). **Заключение.** Показано, что основным независимым предиктором развития повторных кровотечений является величина ГПВД >14 мм рт. ст., которая при изменении значения градиента на 1 мм увеличивает риск в 3,837 раза. Вторым независимым предиктором является увеличение выраженности печеночной энцефалопатии: при увеличении показателя ее степени на единицу риск повторных кровотечений увеличивается в 1,8 раза.

Ключевые слова: трансплантация печени, асцит, повторные кровотечения из вариксов, эндоскопическое лигирование варикозных узлов, неселективные β -блокаторы, факторы риска, независимые предикторы.

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, Aviatsionnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Phone: (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

RISK FACTORS AND PREDICTORS OF RECURRENT VARICEAL BLEEDING IN CIRRHOTIC PATIENTS AWAITING TRANSPLANTATION

V.L. Korobka^{1, 2}, V.D. Pasechnikov^{1, 3}, Yu.V. Khoronko², R.V. Korobka^{1, 2}, E.S. Pak^{1, 2},
M.V. Malevanny^{1, 2}, D.V. Pasechnikov³

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

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

³ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Objective: to identify the risk factors and predictors of recurrent variceal hemorrhage in cirrhotic patients awaiting liver transplantation (LT). **Materials and methods.** A comparative retrospective study was conducted in 51 patients with decompensated cirrhosis, who were on the waiting list for LT. Demographic, clinical and laboratory parameters, MELD-Na score, Child–Turcotte–Pugh score, hepatic encephalopathy grade, ascites grade, class of varicose veins, number of consecutive variceal ligations, as well as manometric study with calculation of intrahepatic venous pressure gradient index in groups of patients with (n = 39) and without recurrent bleeding (n = 12) were analyzed. The proportions of patients in different groups were compared by the Kaplan–Meier method with determination of the logarithmic test (Log-Rank). The accumulated risks in the compared groups were estimated using the mathematical model of proportional hazards (Cox regression) in univariate and multivariate analysis. **Results.** Within 60 months from the beginning of follow-up and simultaneous prophylaxis by combination of non-selective beta-blockers and endoscopic variceal ligation (EVL), 39 out of 51 patients (75.6%) developed recurrent bleeding. Analysis revealed significant differences (risk factors for recurrent bleeding): creatinine levels, MELD-Na score, hepatic encephalopathy grade, mean hepatic venous pressure gradient (HVPG) and its level >14 mmHg. By the Kaplan–Meier method with the Log-Rank test, it was established that the proportion of patients without recurrent bleeding was significantly higher in the group of patients with HVPG ≤14 mmHg than in the group with HVPG >14 mmHg (p = 0.027). **Conclusion.** The main independent predictor of variceal rebleeding is HVPG >14 mm Hg, which increases the risk by 3.837 times if the gradient value is changed by 1 mm. The second independent predictor is higher hepatic encephalopathy grade: if the grade increases by one, the risk of recurrent hemorrhage increases 1.8 times.

Keywords: liver transplantation, ascites, recurrent variceal bleeding, endoscopic variceal ligation, nonselective beta-blockers, risk factors, independent predictors.

ВВЕДЕНИЕ

Повторные кровотечения (ПК) из варикозных вен пищевода (ВВП) являются серьезным и потенциально опасным для жизни осложнением цирроза печени (ЦП) [1]. Garcia-Tsao et al. [2] установили, что после периода стабилизации, последовавшего после развития эпизода первого кровотечения из ВВП, у значительной части пациентов сохранялся риск развития ПК. При отсутствии экстренных мероприятий по профилактике кровотечений из ВВП в течение последующих 2–3 дней после первого эпизода развиваются ранние ПК, частота которых достигает 60% [3]. В сроки до 1 года риск развития ПК составляет 60% [4], а в течение 2 лет после первого эпизода кровотечения – 29–57%, несмотря на проводимые профилактические мероприятия [5].

Точные механизмы, приводящие к разрыву ВВП, плохо изучены. Установлено, что портальное давление (ПД) является основным фактором, определяющим развитие кровотечения из ВВП. Известно, что у пациентов с варикозными узлами (ВУ) без эпизодов кровотечения ПД превышает 10 мм рт. ст., а разрыв

ВВП происходит при уровне, превышающем порог в 12 мм рт. ст. [3].

Можно ли предсказать развитие ПК и летальности на основе построения различных прогностических моделей с определением факторов риска и предикторов? При анализе литературных источников мы встретили большую разноречивость как в фактологическом определении этих факторов, так и в самой методологии определения. На наш взгляд, факторы риска и предикторы того или иного события – разные эпидемиологические характеристики. Фактор риска – это событие, обстоятельство или характеристика, присутствующая у субъекта и характерная для страдающих определенным заболеванием или характеризующая определенное состояние (фазу или этап) при развитии заболевания. Предиктор – это обстоятельство, характеристика или событие, возникающее во время действия и благоприятствующее одному конкретному результату исхода (положительному или отрицательному) [6].

При анализе публикаций первыми исследованием, в которых в качестве предиктора развития ран-

них ПК из ВВП и летальности вследствие кровотечения были исследования Moitinho et al. [7] и Abraldes et al. [8]. Авторы этих исследований, используя в качестве прогностической модели множественный логистический регрессионный анализ, установили, что независимым предиктором развития ПК у пациентов, ожидающих трансплантацию печени (ТП), является градиент печеночного венозного давления (ГПВД; HVPG), равный или превышающий порог в 20 мм рт. ст. Ripoll et al. [9], используя регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса, установили, что каждое увеличение ГПВД на 1 мм рт. ст. предсказывает 3% увеличение риска смерти при наблюдении в листе ожидания (ЛО) в сроки до 19 месяцев.

В современное исследование, проведенное Ardevol et al. [10], были включены 369 пациентов с ЦП, наблюдавшихся в течение 46 месяцев после эпизода первого кровотечения. У 45 пациентов (12%) развились ранние ПК (в течение 6 недель), у 74 пациентов (20%) – поздние ПК (более 6 недель), у 250 (68%) кровотечения не развилось. Используя регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса для оценки рисков развития ранних и поздних ПК, было установлено, что наличие асцита, печеночной энцефалопатии (ПЭ), индекса MELD >12 и ГПВД >20 мм рт. ст. является значимым предиктором развития ранних ПК. Риск смерти был значимо выше в группе с ранними ПК, чем с поздними ПК (HR = 0,476, 95% ДИ = 0,318–0,712, $p < 0,001$). Проведенная корректировка исходных факторов риска [MELD и Child–Turcotte–Pugh (CPT)] привела к выводу, что ранние ПК являются **независимыми предикторами** риска смерти (HR = 1,58, 95% ДИ = 1,02–2,45; $p = 0,04$). Авторы в заключении обосновали раннюю имплантацию трансьюгурального внутрипеченочного портосистемного шунта (pre-emptive TIPS) в сроки до 72 часов после развития первого эпизода кровотечения в целях профилактики ранних ПК и снижения летальности пациентов.

Цель: установить факторы риска и предикторы развития ПК из ВВП у больных ЦП, ожидающих ТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное ретроспективное исследование пациентов с декомпенсированным ЦП ($n = 51$), находившихся в листе ожидания ТП (ЛОТП) в период с 2018-го по 2023 г., с развившимися ПК из ВВП после проведенной вторичной профилактики посредством комбинации приема неселективных β -блокаторов (НСББ) и эндоваскулярного лigation (ЭЛ) варикозных узлов.

Критерии включения: наличие первого эпизода кровотечения из ВВП во время пребывания в ЛОТП у больных декомпенсированным ЦП, ЦП любой этиологии: вирус-ассоциированный (HBV или HCV), алкогольный или смешанной этиологии (алкогольно-

вирусный), полная абstinенция у больных с алкогольной этиологией ЦП, подтвержденная заключением наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения в ЛОТП, наличие В- и С-классов поражения печени по классификации СТР.

Критерии исключения: печеночноклеточный рак или любые другие опухоли, любые инфекционные заболевания, тромбоз portalной вены, непереносимость или противопоказания к применению НСББ (брадиаритмия, бронхиальная астма, обструктивная болезнь легких, низкий уровень среднего артериального давления – САД), сахарный диабет.

Непрерывно обновляемая электронная база данных пациентов, включенных в ЛОТП Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы, явилась основой для последующего анализа демографических, клинических и лабораторных показателей после одобрения исследования локальным этическим комитетом. Последующее ведение пациентов осуществлялось специалистами Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы. При включении пациентов в ЛОТП проводилось обследование, включающее лабораторные и инструментальные исследования, кратность которых зависела от состояния больных. При стабильном состоянии пациентов проводились клинические и биохимические анализы крови, анализировались показатели гемостаза, индекса MELD-Na и класса поражения печени по СТР. Повторные исследования лабораторных показателей проводились один раз в три месяца, а УЗИ органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев. При нестабильном состоянии больных, ожидающих ТП, лабораторные и инструментальные исследования проводились при наличии показаний.

У всех пациентов в соответствии с Рекомендациями комитета экспертов Baveno VI [11] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [12] посредством ЭГДС проводили скрининг ВУ с высоким риском кровотечения из ВВП (узлы среднего и большого размера, нуждающиеся в проведении профилактики кровотечений).

Градацию асцита, контролируемого диуретиками и резистентного к терапии диуретиками, определяли с помощью критерии экспертов International Ascites Club [13]. Дополнительно к критериям International Ascites Club [13] для характеристики асцита, резистентного к проведению терапии диуретиками, использовали шкалу CIRAS [14], включающую клинические и лабораторные критерии. В случае наличия у пациента 5–6 баллов по шкале CIRAS («Cirrhotic Ascites Severity») диагноз асцита, резистентного к терапии диуретиками, считали вполне определенным [14].

Индекс ПЭ рассчитывали в соответствии с критериями West Haven [15].

Среднее артериальное давление (САД) определяли по формуле: САД = ДД + $\frac{1}{3}$ (СД – ДД), где СД – систолическое давление, ДД – диастолическое давление [16].

Пациенты получали мочегонные средства; больным с асцитом, резистентным к терапии мочегонными препаратами, проводили парацентезы, количество которых варьировало от 1 до 5. В случае диагностики HBV- и HCV-ассоциированного ЦП проводили противовирусную терапию нуклеозидными аналогами или комбинацией средств прямого антивирусного действия в соответствии с принятыми рекомендациями экспертов [17].

В соответствии с рекомендациями Baveno VII в целях профилактики ПК всем пациентам проводилась терапия первой линии посредством комбинации приема пропранолола или карведиола и ЭЛ [18].

Пропранолол получали 17 пациентов, начальная доза составляла 40 мг/сут, максимальная – 240 мг/сут. Карведиол был назначен 34 больным, начальная доза карведиола – 6,25 мг/сут, максимальная доза – 25 мг/сут. Всем больным проводили мониторинг количества сердцебиений (ЧСС), артериального давления (АД) и среднего АД (САД). Снижение этих показателей служило основанием для корректировки дозировки.

Процедуру ЭЛ проводили под седацией посредством ЭГДС, используя набор для проведения лигирования ВУ. ЭЛ начиналось с желудочно-пищеводного соединения и продолжалось в проксимальном направлении с использованием множественных резиновых лигатур (от 2 до 4 и более), количество которых определялось размерами ВУ. Повторные лигирования проводили через 1 месяц после первой процедуры, повторяя эту манипуляцию вплоть до полной облитерации всех ВУ, соответствующих критериям проведения неотложной терапии [11, 12]. Контроль достижения облитерации ВУ проводился посредством повторных ЭГДС с кратностью 3 месяца. Повторные процедуры лигирования проводились в случае развития рецидива (появления нового ВУ).

Развитие ПК во время проведения терапии первой линии (комбинация приема пропранолола или карведиола с процедурой ЭЛ) рассматривали как неудачный исход профилактики кровотечений, сложивший обоснованием для проведения процедуры имплантации TIPS.

Для выяснения связи между развитием ПК во время профилактики терапией первой линии и величиной градиента ГПВД/HVPG всем пациентам проводили манометрическое исследование (МИ).

После трансъяремного доступа в нижней полой вене немного выше устьев печеночных вен размещали J-образный конец стандартного ангиографического проводника. Для проведения МИ использовали баллонный катетер с датчиком давления на конце

(Edwards Lifesciences, США). Давление в правой печеночной вене (ППВ) измеряли при помощи катетера, кончик которого свободно располагался в 1–3 см от ее впадения в нижнюю полую вену (НПВ), получая значение «свободного» печеночного венозного давления (free hepatic venous pressure – СПВД/FHVP).

После раздувания баллона и стабилизации кривой давления проводили измерение давления, возникающее при «заклинивании» катетера, расположенного в ППВ (wedged hepatic venous pressure – WHVP; заклинивающее печеночное венозное давление – ЗПВД). Измерения проводили троекратно с вычислением среднего арифметического значения этого показателя. Контроль окклюзии ППВ катетером проводили посредством ангиографии (синусоидограммы) после введения 2–5 мл контрастного препарата при отсутствии его рефлюкса или вымывания.

Значение показателя ГПВД/HVPG рассчитывали по формуле: ГПВД/HVPG = ЗПВД/WHVP – СПВД/FHVP.

Пакет программ IBM SPSS Statistics (версия 23) использовали для анализа полученных данных при проведении статистических исследований. На первом этапе определялся тип распределения полученных переменных величин исследуемых выборок с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и уровня значимости Лильефорса. При наличии нормального типа распределения переменных величин проводили вычисление средних арифметических значений (M) и определение стандартного отклонения (SD). Значимость различий между сравниваемыми величинами определяли по t-критерию Стьюдента, используя порог значимости $p < 0,05$. При типе распределения, отличного от нормального, анализ переменных величин включал определение медианы (Me) с интерквартильным размахом (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями). При проведении парных сравнений зависимых переменных для определения значимости различий между ними использовали критерий Уилкоксона, применяемый в непараметрическом анализе. При проведении сравнения независимых переменных использовали расчет хи-квадрата Пирсона. При выборке малого размера сравнения переменных проводили посредством расчета критерия Манна–Уитни (U-критерий). Дисперсионный анализ проводили с использованием ANOVA-теста. Для анализа качественных параметров (частот переменных и их долей в %) использовали таблицы сопряженности; при анализе выборок малых размеров в целях оценки значимости взаимосвязи между двумя переменными использовали точный тест Фишера.

Метод Каплана–Майера использовали в целях сравнения пропорций пациентов в различных группах. Значимость различий между сравниваемыми кривыми (пропорциями пациентов) определяли по-

средством вычисления логарифмического критерия [Log-Rank (Mantel-Cox)].

Сравнительную оценку накопленных рисков в группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в одновариантном и многовариантном анализе. Расчитывался риск наступления проверяемого события (HR) с определением 95% доверительного интервала (ДИ/CI) для этого показателя. Качество используемой модели определялось оценкой показателя максимального правдоподобия (log-likelihood, $-2LL$). Проверку условия проведения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели) проводили посредством построения корреляционной матрицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, включенные в исследование в сроки до 60 месяцев пребывания в ЛОТП, получавшие вторичную профилактику посредством комбинации ЭЛ и приема НСББ, были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты ($n = 39$), у которых развились ПК, несмотря на проводимую

профилактику, вторую ($n = 12$) – пациенты, у которых ПК не развились.

Демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, СТР) в группах больных с ПК и с отсутствием ПК в период пребывания в ЛОТП представлены в табл. 1.

Значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели концентраций гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и СТР, степени ПЭ, количества последовательных лигирований ВУ, среднего значения уровня ГПВД и среднего значения уровня ГПВД >14 мм рт. ст., которые были выше в группе с развивающимися ПК, чем в группе с отсутствием ПК.

В первой группе больных с ПК до начала профилактики оказалось 14 человек с единственным эпизодом кровотечения (27,5%), у 25 человек до инициации профилактической терапии было >1 эпизода кровотечения (72,5%). В результате проведения профилактики у 2 пациентов из 39 (5,1%) развилось 2 эпизода ПК, у 37 из 39 больных (94,9%) развилось ≥ 3 эпизодов ПК.

ПК развились в сроки до 1 недели после первого эпизода кровотечения у 3 пациентов из 39 (7,7%), в сроки до 4 недель – у 7 из 39 пациентов (17,9%), а

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов с повторными кровотечениями и отсутствием повторных кровотечений (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative characteristics of patients with and without recurrent bleeding (normal and non-normal distribution)

Показатель	ПК ($n = 39$), $M \pm SD$	Отсутствие ПК ($n = 12$), $M \pm SD$	p-value
Нормальное распределение ($M \pm SD$)			
Возраст	$51,26 \pm 10,21$	$46,83 \pm 7,48$	0,17
Гемоглобин, г/л	$86,32 \pm 21,07$	$116,23 \pm 20,35$	0,049
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$4,58 \pm 1,72$	$4,30 \pm 1,68$	0,62
Альбумин плазмы, г/л	$30,54 \pm 2,96$	$30,75 \pm 2,95$	0,83
Креатинин, мкмоль/л	$131,54 \pm 10,96$	$102,33 \pm 11,02$	0,042
МНО	$1,96 \pm 0,45$	$1,78 \pm 0,39$	0,19
MELD-Na (баллы)	$25,56 \pm 4,57$	$15,49 \pm 5,21$	0,031
Степень ПЭ (баллы)	$1,97 \pm 0,99$	$1,25 \pm 1,14$	0,034
САД, мм рт. ст.	$89,26 \pm 11,32$	$86,08 \pm 7,79$	0,37
ГПВД, мм рт. ст.	$16,54 \pm 2,86$	$13,25 \pm 1,14$	0,001
ГПВД ≤ 14 мм рт. ст.	$10,02 \pm 1,24$	$13,65 \pm 1,17$	0,35
ГПВД >14 мм рт. ст.	$18,61 \pm 1,12$	$13,13 \pm 1,14$	0,04
Количество последовательных лигирований ВУ	$4,46 \pm 0,60$	$1,33 \pm 0,35$	0,04
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	91,0 (67,0–111,0)	117,00 (65,6–168,25)	0,45
Билирубин, мкмоль/л	76,0 (65,0–85,0)	78,0 (74,75–148,00)	0,17
Na, ммоль/л	131,0 (130,0–134,0)	131,5 (129,250–134,25)	0,84
СТР (баллы)	14,0 (8,0–16,2)	8,0 (8,0–12,5)	0,04
Степень асцита	2,0 (1,0–3,0)	2,5 (2,00–4,0)	0,19
Степень ВУ	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (2,25–3,0)	0,39

в сроки до 6 недель – у 10 из 39 больных (25,6%), ожидающих ТП.

Мы провели сравнение частоты ПК в двух группах пациентов, различавшихся по величине ГПВД (HVPG).

Первую группу составили больные, у которых ГПВД был ≤ 14 мм рт. ст. ($n = 8$), вторую – с ГПВД > 14 мм рт. ст. ($n = 31$). В первой группе ПК развились у 4 пациентов (50%), во второй – у 26 пациентов (83,9%), различие между группами $p = 0,046$.

Установлено посредством метода Каплана–Майера, что пропорция пациентов без развития ПК была достоверно большей в группе больных с величиной ГПВД ≤ 14 мм рт. ст., чем в группе больных с величиной ГПВД > 14 мм рт. ст. ($\text{Log Rank} = 0,027$) (рис. 1).

В целях прогнозирования риска наступления ПК для больных, ожидающих ТП, мы использовали анализ выживаемости («дожития»), который в биомедицинских исследованиях подразумевает не только возможность развития летального исхода, но и рецидива заболевания, или выздоровления, или любых других исходов относительно времени их возникновения [19]. Оценку влияния независимых переменных (предикторов) на риск развития ПК провели посредством использования математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом риска наступления неблагоприятного события (Hazard Risk; HR) и определением 95% доверительного интервала (ДИ/СИ).

Нами использовался одновариантный и многовариантный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 2).

При применении **одновариантного анализа (univariate analysis)** создавалась модель с одной независимой переменной с вычислением отношения рисков (HR), доверительного интервала (ДИ) с оценкой значимости влияния на развитие неблагоприятного события (повторного кровотечения) для каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие ПК в одновариантном анализе, представлены в первой части табл. 2.

При одновариантном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие неблагоприятного исхода (развитие ПК): показатель концентрации креатинина, величина индекса MELD-Na, количество последовательных лигирований ВУ, выраженность (степень) ПЭ, категориальный показатель ГПВД (ГПВД ≤ 14 мм рт. ст. и ГПВД > 14 мм рт. ст.), показатель ГПВД ≤ 14 мм рт. ст., показатель ГПВД > 14 мм рт. ст.

При применении **многовариантного анализа (multivariate analysis)** создавали модель для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие ПК. Вклад всех значимых предикторов, действующих одновременно, на развитие

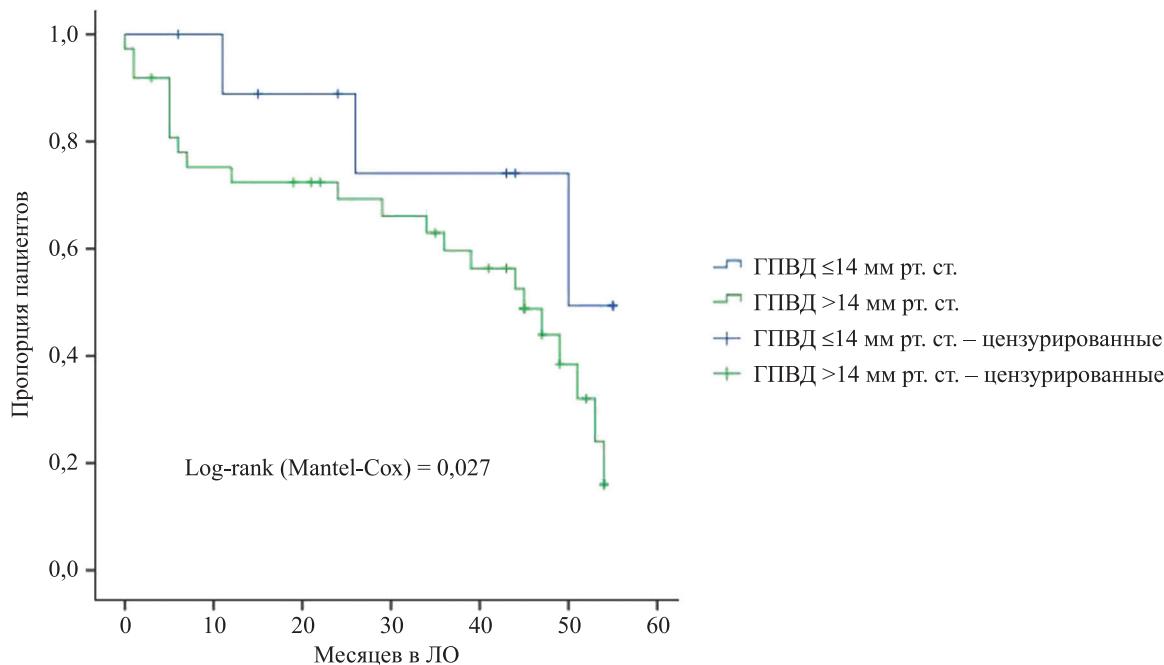


Рис. 1. Пропорция пациентов без кровотечений и с развитием повторных кровотечений после проведения профилактики посредством процедуры эндоскопического лигирования и прием неселективных бета-блокаторов в зависимости от величины ГПВД (метод Каплана–Майера с критерием Log-Rank)

Fig. 1. Proportion of patients without bleeding and with recurrent bleeding after prophylaxis by endoscopic ligation and non-selective beta-blockers, depending on HVPG (Kaplan–Meier method with Log-Rank test)

ПК в многовариантном анализе показан во второй части табл. 2. При этом виде анализа использовали метод форсированного ввода (Enter), при котором все переменные одновременно вводятся в модель. Для включения в модель многовариантного анализа были отобраны статистически значимые предикторы, определенные одновариантным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности), а также известные факторы риска развития ПК, независимо от их влияния при проведенном одновариантном анализе, что допускается при построении данной регрессионной модели [19, 20].

Отношение рисков (HR) $>1,0$ оказалось значимым для показателя выраженности (степени) ПЭ, ГПВД (кат.) и ГПВД >14 мм рт. ст., что позволяет рассматривать эти факторы как имеющие независимое влияние на риск развития ПК. HR показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу, поэтому, применяя его к полученным результатам, можно утверждать, что при повышении степени ПЭ на единицу риск ПК увеличивается в 1,8 раза, при увеличении ГПВД на 1 мм риск ПК увеличивается в

1,324 раза, а при значениях ГПВД >14 мм рт. ст. риск ПК увеличивается в 3,837 раза.

HR <1 оказалось значимым для независимых переменных: степени асцита и ГПВД ≤ 14 мм рт. ст. (0,591 и 0,613 соответственно). В случае если значение HR <1 , влияние этих факторов ассоциируется с увеличением времени дожития, т. е. фактором, снижающим риск ПК.

Качество выбранной нами модели многовариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено оценкой показателя максимального правдоподобия («log-likelihood» или $-2LL$). В программе SPSS данный показатель модели с предикторами сравнивается с показателем базовой модели (без предикторов) – Block 0. В нашем исследовании в базовой модели (Block 0) значение $-2LL$ составило 283,940, после введения в модель независимых переменных (предикторов) $-2LL$ уменьшилось (237, 457, хи-квадрат Пирсона = 57,385) при уровне значимости 0,0001. Это не позволило принять нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многовариантного регрессионного анализа пропорциональных

Таблица 2

Одновариантный и многовариантный анализ предикторов, ассоциированных с развитием повторных кровотечений после проведения вторичной профилактики посредством комбинации процедуры эндоскопического лигирования варикозных узлов и приема неселективных бета-блокаторов

Univariate and multivariate analysis of predictors associated with recurrent bleeding after secondary prophylaxis by a combination of endoscopic variceal ligation and nonselective beta-blockers

Переменные	Одновариантный анализ		Многовариантный анализ	
	HR (CI; ДИ)	p-value	HR (CI; ДИ)	p-value
Возраст	1,005 (0,966–1,044)	0,82	–	–
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,002 (0,998–1,007)	0,34	–	–
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,086 (0,970–1,300)	0,37	–	–
Альбумин плазмы, г/л	1,012 (0,900–1,138)	0,85	–	–
МНО	2,045 (0,957–4,369)	0,06	–	–
Билирубин, мкмоль/л	1,002 (0,996–1,007)	0,53	–	–
Креатинин, мкмоль/л	1,002 (0,996–1,007)	0,03	0,924 (0,929–1,063)	0,85
Na, ммоль/л	1,091 (0,988–1,205)	0,08	–	–
Гемоглобин, г/л	1,014 (0,921–1,143)	0,79	–	–
MELD-Na (баллы)	1,236 (1,096–1,394)	0,01	1,172 (0,597–2,301)	0,64
СТР (баллы)	1,312 (1,070–1,234)	0,003	1,027 (0,852–1,238)	0,78
Степень асцита (баллы)	0,651 (0,462–0,919)	0,23	0,591 (0,412–0,848)	0,004
Степень ВУ	0,780 (0,373–1,631)	0,51	1,362 (0,317–5,847)	0,68
Количество последовательных лигирований	0,881 (0,526–1,473)	0,04	0,512 (0,224–1,173)	0,11
Степень ПЭ (баллы)	1,698 (1,192–2,420)	0,003	1,800 (1,141–2,841)	0,012
САД, мм рт. ст.	0,989 (0,860–1,019)	0,46	–	–
ГПВД (кат.)*, мм рт. ст.	1,237 (1,015–1,522)	0,012	1,324 (1,050–1,675)	0,007
ГПВД ≤ 14 мм рт. ст.	0,563 (0,312–0,789)	0,007	0,613 (0,436–0,863)	0,005
ГПВД >14 мм рт. ст.	3,563 (3,131–4,075)	0,009	3,837 (2,995–4,235)	0,002

Примечание. * – переменная, включающая две категории ГПВД: ≤ 14 и >14 мм рт. ст.

Note. * – variable including two HVPG categories: ≤ 14 and >14 mmHg.

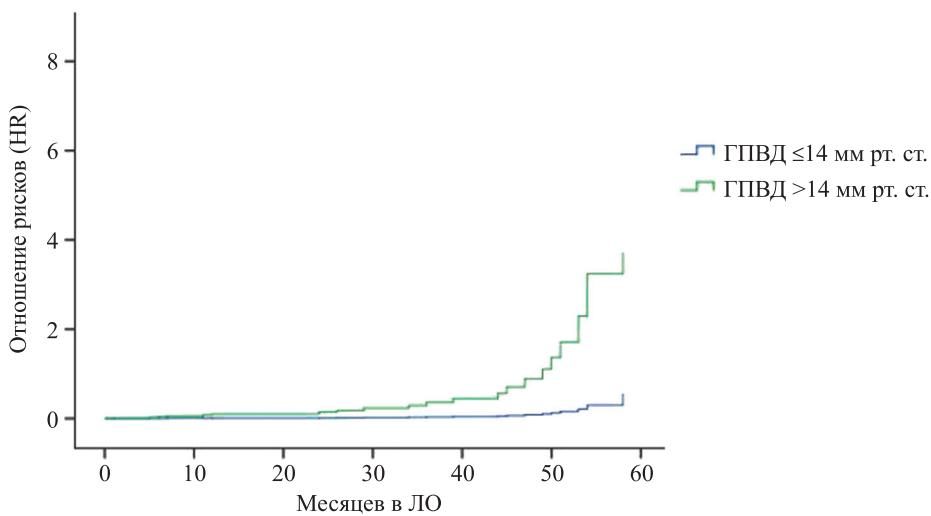


Рис. 2. Отношение рисков (HR) развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной (≤ 14 мм рт. ст.; > 14 мм рт. ст.)

Fig. 2. Hazard ratio (HR) for recurrent bleeding as a function of time and magnitude of the categorical variable (≤ 14 mmHg; > 14 mmHg)

рисков Кокса при включенных в нее независимых предикторах.

Для проверки условия проведения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались очень слабыми (от $-0,024$ до $0,196$) или слабыми (от $0,196$ до $0,435$) и средней силы выраженности ($0,435$ до $0,548$), что не оказывает негативного влияния на применение модели [20].

При многовариантном анализе были построены график отношения рисков (HR) для различных значений категориальной переменной ГПВД (≤ 14 мм рт. ст.; > 14 мм рт. ст.) в сроки ожидания ТП до 60 недель (рис. 2).

Риск развития ПК при ГПВД > 14 мм рт. ст. прогрессивно нарастает у пациентов при сроках ожидания ТП после 25 недель пребывания в ЛО, в то время как при ГПВД ≤ 14 мм рт. ст. он отсутствует, достигая значения HR = 0,613 в сроки от 55 до 60 недель ожидания ТП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы показали, что у больных, ожидавших ТП в сроки до 60 месяцев, получавших профилактическую терапию первой линии (комбинация ЭЛ с приемом НСББ), развитие ПК произошло у 39 из 51 пациента (76,5%). Примерно у четверти пациентов развитие ПК произошло в ранние сроки – до 6 недель, а в самые ранние сроки (до 1 недели) – в 7,7% случаев.

Полагаем, что высокая частота ПК в нашем исследовании обусловлена несколькими факторами.

Во-первых, как установлено в проведенных исследованиях, ЭЛ не влияет на рост ГПВД при прогрессии декомпенсации ЦП [7–9]. Во-вторых, НСББ (пропранолол и карведилол) снижают уровень ГПВД у части больных, получавших профилактическую терапию (пропранолол на 10,1% – в 23,2% случаев, карведилол на 18,6% – в 27,7% случаев) [10]. В-третьих, назначение НСББ без предварительного определения гемодинамического ответа на его введение при высоком уровне ГПВД предполагает неудачу терапии в случае приема этих препаратов нон-респондерами [21, 22] и снижение эффективности комбинированной терапии ЭЛ и НСББ [23].

Наше исследование подтвердило выводы Ardevol et al. [10], показавших, что несмотря на удовлетворительную эффективность вторичной профилактики ПК терапией первой линии (комбинация ЭЛ с приемом НСББ), у части пациентов развиваются ПК в ранние сроки (до 6 недель). Однако частота ПК в эти сроки в нашем исследовании практически вдвое превышала аналогичный показатель в цитируемом исследовании. Возможно, это различие в частоте ранних ПК между нашим исследованием и исследованием Ardevol et al. [10] обусловлено большей выборкой включенных пациентов (51 и 369 пациентов соответственно). Этим коллективом исследователей показана высокая летальность пациентов при проведении профилактики ПК посредством использования комбинации ЭЛ и приема НСББ, что согласуется с исследованием, опубликованным нами ранее [23].

Высокая частота ПК при проведении вторичной профилактики обусловлена прогрессией ЦП с увеличением продолжительности заболевания (увеличение индекса MELD, нарастание выраженности ПЭ

и асцита, появление РА, развитие кровотечений) и увеличением выраженности клинически значимой портальной гипертензии (КЗПГ) [18, 24–28].

Нами установлены различия в показателях при сравнении пациентов с ПК и без таковых, включающие показатели гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и СТР, количества последовательных лигирований ВУ, уровень среднего значения ГПВД и среднего значения показателя ГПВД >14 мм рт. ст. Поскольку значимое изменение данных показателей характеризует группу пациентов с развивающимися ПК в сравнении с пациентами с отсутствием ПК, мы представили их как вероятные факторы риска этого неблагоприятного клинического исхода. По данным зарубежных авторов, к факторам риска ПК относят диаметр (размер) ВУ [29], возраст пациента, длительность заболевания (ЦП), высокий уровень градации поражения печени по шкале СТР и размеры ВУ [3, 30].

При сравнении пациентов с ГПВД ≤ 14 мм рт. ст. и ГПВД >14 мм рт. ст. нами показано, что более высокий уровень ГПВД значительно увеличивает пропорцию пациентов с ПК, получавших профилактику терапией первой линии. Это согласуется с результатами множества исследований, показавших, что важнейшим фактором развития кровотечений из ВВП [7–9, 28, 31] и их рецидивов (ПК) [32, 33] является прогрессирующее нарастание значений ГПВД и отсутствие гемодинамического ответа на пропранолол [33].

Нами установлено, что и в одновариантном, и в многовариантном анализе значимыми независимыми предикторами развития ПК оказались показатели выраженности (степени) ПЭ, ГПВД (кат.) и ГПВД >14 мм рт. ст. Значимые независимые предикторы (показатели MELD-Na, СТР и концентрация креатинина) при одновариантном анализе показали отсутствие значимого влияния на риск развития ПК при проведении многовариантного анализа. Известно, что при значениях ГПВД ≥ 10 мм рт. ст. появляются признаки КЗПГ, прогрессирующее течение которой коррелирует с прогрессирующим развитием декомпенсации (увеличение размеров ВУ с угрозой их разрыва, кровотечений, асцита, ПЭ) [28]. ГПВД является прогностическим фактором для пациентов с ЦП [4, 7, 28] и широко используется в качестве предиктора наличия асцита, ПЭ, первого эпизода кровотечения и ПК [11, 28].

Наши результаты частично совпадают с выводами исследования Yaru et al. [25], показавших, что предикторами ПК являются: размер ВУ, ПЭ, асцит и градация тяжести поражения печени по классификации СТР.

Нами установлено, что при увеличении ГПВД на 1 мм риск ПК увеличивается в 1,324 раза, а при значениях ГПВД >14 мм рт. ст. риск ПК увеличивается в

3,837 раза, что согласуется с данными других исследователей. Так, Zhao et al. [34] показали методом множественного логистического регрессионного анализа, что риск развития ранних ПК в течение 6 недель от случившегося первого эпизода кровотечения при значении ГПВД ≥ 20 мм рт. ст. растет при увеличении этого показателя на 1 мм в 1,534 раза [OR (отношение рисков) = 1,534, 95% ДИ (CI): 1,062–2,216, $p = 0,022$].

Нами показано, что порог ГПВД ≤ 14 мм рт. ст., как и выраженность асцита, не имеют прогностического значения при определении риска развития ПК, т. к. отношение рисков этих значимых предикторов при многовариантном анализе регрессионной модели Кокса – HR <1 (0,591 и 0,613 соответственно). Известно, что при проведении анализа выживаемости, проводимом с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, значение HR <1 свидетельствует о влиянии этих факторов, реализующемся снижением риска наступления неблагоприятного события (развитие ПК в нашем случае). В подтверждение полученных фактов приведем исследование Liu et al. [1], показавших, что ГПВД <15 мм рт. ст. не является предиктором ранних ПК, развившихся после первого эпизода кровотечения у больных с асцитом. Wu et al. [35] установили, что при величине ГПВД 14 мм рт. ст. ПК отсутствовали в течение года после случившегося эпизода первого кровотечения, а при ГПВД 18 мм рт. ст. ПК развились у 23,6% пациентов. При этом у большинства пациентов с ПК уровень ГПВД был >18 мм рт. ст. (51,3 и 31,0%, $p = 0,021$, для ГПВД >18 и ≤ 18 мм рт. ст. соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, ожидающих ТП в течение нескольких лет при отсутствии донорского органа, в сроки до 60 месяцев наблюдения в 76,5% случаев развиваются ПК, несмотря на проводимую профилактику терапией первой линии (ЭЛ в комбинации с приемом НСББ), назначаемой после случившегося первого эпизода кровотечения. Примерно у четверти пациентов развились ранние ПК в сроки до 6 недель от эпизода первого кровотечения.

Причиной ПК при продолжительном ожидании ТП (около 60 месяцев) является прогрессирующая декомпенсация ЦП, развитие КЗПГ, проявляющейся развитием асцита, ПЭ, прогрессирующим увеличением размера ВУ и их разрывом, кровотечениями из ВВП.

Факторами риска ПК являются изменения показателей гемоглобина, креатинина, индексов MELD-Na и СТР, количества последовательных лигирований ВУ, уровня среднего значения ГПВД и среднего значения показателя ГПВД >14 мм рт. ст. Основным предиктором развития ПК являются величина ГПВД >14 мм рт. ст., которая увеличивает риск при изме-

нении значения градиента на 1 мм в 3,837 раза. Вторым независимым предиктором является увеличение выраженности ПЭ. При увеличении степени ПЭ на единицу риск ПК увеличивается в 1,8 раза.

Значимая пропорция пациентов с ранними ПК в сроки до 6 недель диктует необходимость ранней имплантации TIPS (pre-emptive TIPS) в целях снижения риска развития рецидивов кровотечений и связанной с ними летальности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Liu L, Nie Y, Liu Q, Zhu X. A Practical Model for Predicting Esophageal Variceal Rebleeding in Patients with Hepatitis B-Associated Cirrhosis. *Int J Clin Pract.* 2023 Aug 3; 2023: 9701841. doi: 10.1155/2023/9701841.
2. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 2109–2117. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.012.
3. Asghar S, Mustafa J, Rehman HU, Farooq MK, Waheed MU, Shahid S. Predictors Of Re-Bleeding After Oesophageal Variceal Banding In Cirrhotic Patients At 4 Weeks. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2023 Feb-Mar; 35 (1): 99–103. PMID: 36849386.
4. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017; 65: 310–335. doi: 10.1002/hep.28906.
5. Lv Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J et al. PVT-TIPS Study Group. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2018 Dec; 67 (12): 2156–2168. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314634.
6. Islam M. What is the difference between predictor and risk factor in Epidemiological Study? Retrieved from: <https://www.researchgate.net/post/What-is-the-difference-between-predictor-and-risk-factor-in-Epidemiological-Study/582199ab96b7e45bff5c4489/citation/download>.
7. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 1999 Sep; 117 (3): 626–631. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70455-5.
8. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, Bosch J. Spanish Cooperative Group for Portal Hypertension and Variceal Bleeding. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol.* 2008 Feb; 48 (2): 229–236. doi: 10.1016/j.jhep.2007.10.008.
9. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina MV, Lo Iacuno O, Salcedo M et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology.* 2005 Oct; 42 (4): 793–801. doi: 10.1002/hep.20871.
10. Ardevol A, Alvarado-Tapias E, Garcia-Guix M, Bruguera A, Gonzalez L, Hernández-Gea V et al. Early rebleeding increases mortality of variceal bleeders on secondary prophylaxis with β -blockers and ligation. *Dig Liver Dis.* 2020 Sep; 52 (9): 1017–1025. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.005.
11. De Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63: 743–752. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
12. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Esophageal Varices. Practice Guideline of World Gastroenterology Organisation. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf>.
13. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology.* 2003; 38 (1): 258–266. doi: 10.1053/jhep.2003.50315.
14. Gantzel RH, Aagaard NK, Vilstrup H, Watson H, Grønbæk H, Jepsen P. Development and validation of the Cirrhotic Ascites Severity model-A patient-reported outcome-based model to predict 1-year mortality. *Hepatol Commun.* 2022 Nov; 6 (11): 3175–3185. doi: 10.1002/hep4.2065.
15. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014; 60 (2): 715–735. doi: 10.1002/hep.27210.
16. 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>.
17. Хубутия МШ, 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, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244.
18. 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: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
19. Hosmer DW Jr, Lemeshow S, May S. Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data, Second Edition. New York: John Wiley & Sons, 2008; 416. doi: 10.1002/9780470258019.fmatter.
20. Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржебовский АМ. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение.* 2017; (6): 5–27. Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grjibovski AM. Cox regression in health sciences using SPSS software. *Nauka i zdorovookhranenie [Science & Healthcare].* 2017; (6): 5–27.
21. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Mar; 39 (6): 557–568. doi: 10.1111/apt.12634.
22. Hofer BS, Simbrunner B, Bauer DJM, Paternostro R, Schwabl P, Scheiner B et al. Acute hemodynamic response to propranolol predicts bleeding and nonbleeding decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2022 Sep; 6 (9): 2569–2580. doi: 10.1002/hep4.2021.
23. 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 трансплантиологии и искусственных органов.* 2022; 24 (3): 42–50. Korobka VL, Pasetchnikov 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. doi: 10.15825/1995-1191-2022-3-42-50.
24. Hunter SS, Hamdy S. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage. *Arab J Gastroenterol.* 2013 Jun; 14 (2): 63–67. doi: 10.1016/j.ag.2013.05.001.
25. Yaru H, Mei Z, Kaixin L, Ruyue C, Mingshu L. Predictive factors for re-bleeding of esophageal varices in hospitalized patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022 Feb 28; 68 (2): 183–188. doi: 10.14715/cmb/2022.68.2.26.
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. Teng D, Zuo H, Liu L, Dong J, Ding L. Long-term clinical outcomes in patients with viral hepatitis related liver cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment. *Virol J.* 2018 Oct 1; 15 (1): 151. doi: 10.1186/s12985-018-1067-7.
28. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R et al. Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007 Aug; 133 (2): 481–488. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024.
29. Irisawa A, Saito A, Obara K, Shibukawa G, Takagi T, Shishido H et al. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins. *Gastrointest Endosc.* 2001 Jan; 53 (1): 77–84. doi: 10.1067/mge.2001.108479.
30. Zhang YH, Hu B. Future directions of noninvasive prediction of esophageal variceal bleeding: No worry about the present computed tomography inefficiency. *World J Gastrointest Endosc.* 2024 Mar 16; 16 (3): 108–111. doi: 10.4253/wjge.v16.i3.108.
31. Martino A, Amitrano L, Guardascione M, Di Serafino M, Bennato R, Martino R et al. The role of computed tomography for the prediction of esophageal variceal bleeding: Current status and future perspectives. *World J Gastrointest Endosc.* 2023 Dec 16; 15 (12): 681–689. doi: 10.4253/wjge.v15.i12.681.
32. Merkel C, Montagnese S. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as guidance for prophylaxis and treatment of bleeding and re-bleeding? Yes! *Eur J Intern Med.* 2011 Feb; 22 (1): 1–4. doi: 10.1016/j.ejim.2010.08.009.
33. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC, Bosch J. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol.* 2009 Aug; 51 (2): 279–287. Epub 2009 May 24. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.015.
34. Zhao JR, Wang GC, Hu JH, Zhang CQ. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 21; 20 (47): 17941–17948. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17941.
35. Wu L, Fang QQ, Huang XQ, Xue CY, Rao CY, Luo JJ et al. Risk factors associated with failure of endoscopic combined treatment to prevent varices rebleeding in patients with liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Mar; 17 (3): 301–308. doi: 10.1080/17474124.2023.2181787.

Статья поступила в редакцию 18.04.2024 г.
The article was submitted to the journal on 18.04.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-43-55

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЖИМОВ ПЕРФУЗИОННОЙ ПОДГОТОВКИ АЛЛОГРАФТА И ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ И БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В.В. Боровик, И.И. Тилеубергенов, А.В. Моисеенко, Д.Н. Майстренко, Д.А. Гранов

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

Цель: оценить возможное влияние различных режимов перфузионной подготовки трансплантата на частоту развития билиарных и сосудистых осложнений ортотопической трансплантации печени (ОТП). **Материалы и методы.** Обработаны данные 287 трансплантаций полноразмерной печени от доноров с установленным диагнозом «смерть мозга» и бьющимся сердцем. Число первичных и повторных ОТП составило 262 и 25 соответственно. Перед завершением формирования портального анастомоза и включением в системный кровоток проводили перфузию трансплантата гипо- (группа 2) и изотермическим (группа 4) физиологическим раствором с целью минимизации гемодинамических нарушений. **Результаты.** Отмечена статистически достоверная разница между группами 2 и 4 в развитии поздних ($p = 0,04$) и кумулятивных билиарных осложнений ($p = 0,01$). Установлена связь между наличием этих осложнений и типом перфузии (точный критерий Фишера = 0,02). Разница в частоте развития тромбозов в исследуемых группах не получена. **Заключение.** Проведенный анализ приводит к мнению о нецелесообразности использования гипотермических растворов при перфузионной подготовке трансплантата печени перед запуском в системный кровоток.

Ключевые слова: трансплантация печени, билиарные осложнения трансплантации, перфузионная подготовка аллографта.

RELATIONSHIP BETWEEN ALLOGRAFT PERFUSION PREPARATION VARIATIONS AND RATE OF ARTERIAL AND BILIARY COMPLICATIONS IN ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

V.V. Borovik, I.I. Tileubergenov, A.V. Moiseenko, D.N. Maystrenko, D.A. Granov

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

Objective: to evaluate the possible influence of different graft perfusion preparation variations on the incidence of biliary and vascular complications of orthotopic liver transplantation (OLT). **Materials and methods.** Data on 287 full-size liver transplants from donors with brain death and beating heart were processed. There were 262 and 25 primary and repeat OLTs, respectively. Before completion of portal anastomosis formation and inclusion into systemic blood flow, the graft was perfused with hypo- (group 2) and isotonic (group 4) saline in order to minimize hemodynamic disorders. **Results.** There was a statistically significant difference between groups 2 and 4 in the development of late ($p = 0.04$) and cumulative biliary complications ($p = 0.01$). The presence of these complications and the perfusion type were found to be associated (Fisher's exact test = 0.02). There were no differences in incidence of thrombosis in the studied groups. **Conclusion.** The conducted analysis suggests that it is inexpedient to use hypothermic solutions when preparing a liver transplant for perfusion before introducing it into systemic circulation.

Keywords: liver transplantation, post-transplant biliary complications, allograft preparation for perfusion.

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени остается единственным радикальным методом лечения прогрессирующей печеночной недостаточности и угрожающих жизни осложнений портальной гипертензии [1–3]. Несмотря на высокие стандарты хирургической техники при пересадке, актуальным вопросом остается снижение частоты развития осложнений, приводящих к дисфункции трансплантата и его утрате. Длительная гипотензия у донора в процессе кондиционирования, тяжесть состояния реципиента на момент трансплантации, большой объем интраоперационной кровопотери могут являться неблагоприятным фоном для развития осложнений [4, 5]. В развитии дисфункции трансплантата и осложнений доказанными факторами являются продолжительность холодовой и тепловой ишемии, выраженность стеатоза аллографта [6–8]. Используются различные методы физического, химического, терапевтического и иного воздействия на заготовленный орган, потенциально снижающие негативное влияние этапов консервации. В зарубежных и отечественных печатных работах приводятся разноречивые данные о предварительной подготовке трансплантата перед запуском в системный кровоток. Описываются преимущества как нормотермической, так и гипотермической машинной перфузии с целью «функциональной» сохранности аллографта у донора с остановкой кровообращения и снижения интенсивности ишемически-реперфузионного синдрома у реципиентов [9–11]. Стоит учитывать мнение ряда авторов, что проведение ретроградной перфузии в отличие от классической техники при пересадке печени уменьшает концентрацию вредных метаболитов в аллографте, накапливающихся в процессе консервации. Это снижает риски значимых гемодинамических нарушений при включении трансплантата в системный кровоток в отличие от классической методики ОТП и тяжесть реперфузионного синдрома [12, 13].

Не менее значимыми являются устранение технических дефектов всех этапов пересадки, особенности течения послеоперационного периода, где важная роль принадлежит адекватности артериального кровоснабжения трансплантата. В связи с этим минимизация негативных факторов, влияющих на развитие артериальных и билиарных осложнений, является одной из первостепенных целей для сохранения его полноценной функции, определяющей качество жизни и прогноз у реципиента [14, 15]. Профилактика рецидивов вирусных гепатитов у значимой части реципиентов также остается актуальной задачей [16].

Методы статистической обработки информации

Для установления закономерностей между категориальными переменными использовался хи-квадрат

Пирсона, при ожидаемой частоте признака меньше 10 – точный критерий Фишера. Для определения различий между двумя независимыми признаками, поддающимися количественному исчислению, – параметрический t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения медиан независимых выборок из трех и более групп применялся дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса. С целью оценки показателей выживаемости использовался метод построения таблиц дожития Каплана–Мейера. В качестве мер описательной статистики применялось среднее арифметическое и стандартное отклонение, а для разнородных данных или малых выборок использовалась медиана и межквартильный размах (IQR) 25–75% (в квадратных скобках).

Сокращения: ТИ – тепловая ишемия; ХИ – холодовая ишемия; АГ – беспеченочная фаза; Арт. рек – продолжительность артериальной реконструкции; ЗГ – заместительная гемотрансфузия; НПВ – нижняя полая вена; ОПА – общая печеночная артерия; ББА – билиобилиарный анастомоз; ГЕА – гепатикоэнтэрополостной анастомоз; MELD – Model of End-stage Liver Disease; ДИ – доверительный интервал.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общие сведения

За период с июня 1998-го по апрель 2023 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава РФ (ранее ЦНИИРРИ) выполнено 287 трансплантаций полноразмерной печени от доноров с установленным диагнозом «смерть мозга» и бьющимся сердцем. Показаниями к проведению ОТП были необратимые заболевания печени, приводящие к прогнозируемой смерти в течение 6–12 мес., с отсутствием эффекта от проводимого консервативного лечения. Среди причин болезни, приведших к ОТП, преобладали вирусные гепатиты с исходом в цирроз и холестатические заболевания. При заготовке трансплантата печени оценивался ее цвет, край, плотность, наличие очаговых изменений и фиброза. При подозрении на стеатоз пригодность органа для пересадки повторно рассматривалась по окончании холодовой перфузии раствором кустодиола (HTK «Custodiol», Kohler, Германия). В последующем проведение срочного морфологического исследования биоптата потребовалось в 37 (12,9%) случаях. В нашем Центре пересадка печени с макровезикулярным стеатозом более 50%, диагностированным при срочной биопсии, не проводилась. При плановом исследовании «нативных» биоптатов по степени выраженности макровезикулярного стеатоза (1–4) трансплантата распределение проведено в следующем порядке: 1–10% – 1-я степень, 11–30% – 2-я, 31–50% – 3-я, более 50% – 4-я.

Первичная и повторная ОТП выполнены в 262 и 25 случаях соответственно (дважды ретрансплантация произведена 3 реципиентам). Число мужчин, перенесших пересадку, было 116 (44,3%), женщин – 146 (55,7%). Их возраст варьировал от 18 до 64 лет, среднее значение составило $45,1 \pm 11,3$, медиана 46,8 года [IQR 38,8–53,9 года].

Хирургические этапы трансплантации

Основные этапы операции были стандартными, включали выделение печени из связочного аппарата и сращений, артериальную, портальную и венозную деваскуляризацию с последующей гепатэктомией. Варианты кавальной реконструкции указаны в табл. 1.

Таблица 1

Варианты реконструкции с НПВ

Reconstruction variants of caval anastomoses

Вариант анастомоза	Число наблюдений	%
Классическая методика	45	15,7
Кавастомия	65	22,6
«Piggyback»	177	61,7
Всего	287	100

Портальная реконструкция осуществлялась формированием анастомоза «конец в конец». Перед окончательным завершением формирования портального анастомоза проводили перфузию (промывку, или flush) аллографта через воротную вену в объеме 400–500 мл крови с дальнейшим включением печени в системный кровоток (группа 1, n = 83).

Вариант ретроградной перфузии печени в нашем Центре не выполнялся ни в одном наблюдении.

Перфузионная подготовка трансплантата

На этапе включения органа в системный кровоток часто встречались значимые гемодинамические осложнения – стойкая гипотензия, нарушения ритма сердца и асистолия. Причиной данных состояний было поступление в кровь избыточного количества ионизированного калия, как содержащегося в перфузате (кустодиоле), так и выходящего из цитозоля гепатоцитов в процессе консервации. Также большую роль в генезе данных гемодинамических расстройств имел фактор быстрой одномоментной кровопотери при окончательной промывке органа портальной кровью.

С целью минимизации или предотвращения нарушений гемодинамики перед окончательной промывкой аллографта через воротную вену (flush) стали применять перфузию трансплантата охлажденным до 2–4 °C физиологическим раствором в объеме 500–

1500 мл (группа 2, n = 85), а затем с добавлением к нему 10% раствора альбумина с целью приближения к осмотическим и онкотическим параметрам крови (группа 3, n = 61). Обоснованием для применения гипотермических растворов послужили опубликованные печатные работы о возможности пролонгации оптимального сохранения трансплантата и его энергетических ресурсов [17–18]. Окончание предварительной перфузии органа перед промывкой портальной кровью в объеме 200–250 мл и запуск трансплантата в системный кровоток осуществляли после достижения физиологического или низкого уровня ионизированного калия в оттекающей через нижнюю полую вену (НПВ) от печени жидкости. Время перфузии физиологического раствора в воротную вену составляло 5–15 мин, давление вводимой жидкости не превышало физиологических показателей (10–12 мм рт. ст.). По мере накопления опыта с применением предварительной перфузии органа растворами различной температуры оперирующие хирурги стали отмечать особенности состояния донорской печени. После промывки гипотермическими растворами, на этапе «включения» в системный кровоток, наблюдалось пальпаторное неравномерное увеличение плотности, мозаичность окраски паренхимы органа, а также снижение объемной скорости кровотока по артериям трансплантата после артериальной реконструкции и запуска. При этом проходимость артериального русла трансплантата до и после анастомоза, адекватный отток по печеночным венам были сохранены. Это могло свидетельствовать о нарушении внутриорганной микроциркуляции и повышении периферического сосудистого сопротивления. Вышеуказанные изменения побудили отказаться от гипотермической перфузии в пользу изотермической.

Перфузия органа стала проводиться физиологическим раствором температурой 20–24 °C, количество жидкости варьировало от 500 до 2000 мл. После запуска воротного кровотока в трансплантате осуществлялась дополнительная «отмывка» печени через подпеченочный сегмент НПВ 200–250 мл крови с последующим ушиванием «окна» в вене (группа 4, n = 58) и включение пересаженного органа в системный кровоток.

С целью оценки влияния температурного фактора и корректного сравнения режимов перфузионной подготовки в группах сравнения использовали вариант перфузии 2 (n = 85) – охлажденный до 2–4 °C физиологический раствор в объеме 500–1500 мл – и вариант перфузии 4 (n = 58), где применяли физиологический раствор температурой 20–24 °C, а объем жидкости варьировал от 500 до 2000 мл.

Группы 1 и 3 в сравнительный анализ не включались ввиду разных режимов перфузии: в группе 1 фи-

зиологический раствор в трансплантат не вводился, а в группе 3 присутствовало добавление альбумина.

Артериальная реконструкция

Далее артериальная реконструкция при стандартной анатомии выполнялась в большинстве случаев путем формирования анастомоза с собственной печеночной артерией (СПА) донора (табл. 2).

Артериальная реконструкция с собственной печеночной артерией (СПА) донора проводилась в 70,4% (n = 202); в 57 из 202 наблюдений для соответствия диаметров сшиваемых сосудов формировалась общая площадка с гастродуоденальной артерией донора. Вторым по частоте вариантом являлся анастомоз с общей печеночной артерией донора – 16,4% (n = 47). Раздельные анастомозы применили в 8,7% наблюдений (n = 25). Это было обусловлено отхождением замещающей правой печеночной артерии (ППА) донорского органа отдельным стволом (от верхней брыжеечной артерии) или наличием значимой добавочной левой печеночной артерии (ЛПА). В этих случаях чаще реконструкция выполнялась путем анастомозирования с ППА и ЛПА реципиента соответственно. Большинство артериальных анастомозов сформировано непрерывным швом (использовали «парашютную» технику) нитью Prolen 6/0. Незначительное число анастомозов формировалось отдельными узловыми швами с использованием нити Prolen 7/0–8/0. У 13 реципиентов (4,5%) артерии трансплантата сшивались напрямую с аортой

Таблица 2
Варианты формирования артериальных анастомозов

Reconstruction variants of arterial anastomosis

Вариант реконструкции	n	%
СПА (д) – сосуды (р)	202	70,4
ОПА (д) – сосуды (р)	47	16,4
Раздельное анастомозирование	25	8,7
Анастомоз с аортой	13	4,5
Всего	287	100

Таблица 3
Варианты билиарной реконструкции

Biliary reconstruction variants

Вариант билиарной реконструкции	n	%
ББА с наружным дренированием	161	56,1
ББА на потерянном дренаже	39	13,6
ББА без дренажа	53	18,5
ГЕА	28	9,7
Холангиостома	4	1,4
Прочее	2	0,7
Всего	287	100

той с использованием сосудистого гrafta. В 9 из 13 случаев к данной методике прибегали в случаях ретрансплантации печени, что было обусловлено выраженным рубцовым сращением в подпеченочном пространстве.

Билиарная реконструкция

Формирование билиобилиарного анастомоза выполняли в абсолютном большинстве трансплантаций, в том числе повторных, когда идентифицировался желчный проток реципиента (табл. 3). В начале практики билиодигестивное соусье на отключенной по Ру петле тонкой кишки выполняли у реципиентов с первичным склерозирующим холангитом и при ретрансплантациях. Однако с набором собственного опыта пришли к выводу, что первичные билиодигестивные анастомозы применимы лишь в случаях «отсутствия» нормальной анатомии холедоха реципиента, необходимости его просвета после ревизии элементов гепатодуоденальной связки, реже при повторных ОТП.

При пересечении желчного протока трансплантата оценивали степень адекватности кровоснабжения на его разрезе, в случае необходимости проток иссекался проксимальнее. При формировании билиобилиарного анастомоза использовали рассасывающий шовный материал (PDS 6/0, реже 5/0), отдельный узловый шов. При явном несоответствии диаметров сшиваемых протоков (малый диаметр донорской части) прибегали к объединению печеночного и пузырного протока в одну площадку. К различным вариантам дренирования прибегали при сложности реконструкции или прогнозируемом осложненном течении (наличие холангита, панкреатита, сладж-синдрома). С 2019 г. наружное дренирование практически не проводилось.

Гипотеза и обоснование ее возможных причин

Поводом для исследования послужили отличия в частоте развития билиарных осложнений в постоперационном периоде при различных вариантах перфузационной подготовки трансплантата (табл. 4).

Для анализа возможных факторов, прямо или опосредованно влияющих на развитие билиарных осложнений, были оценены:

- 1) продолжительность холодовой и тепловой ишемии;
- 2) длительность «беспеченочной» фазы;
- 3) время артериальной реконструкции (до ее запуска);
- 4) интраоперационная кровопотеря (оценка по объему заместительной гемотрансфузии);
- 5) тяжесть состояния пациента по шкале MELD на момент трансплантации (данные до 2007 г. рассмотрены ретроспективно).

Оценивая влияние выраженности макровезикулярного стеатоза аллографта на развитие осложнений после трансплантации, проведено исследование биопсий «нативной» печени у 141 (98,6%) из 143 реципиентов (варианты перфузии 2 и 4). В 2 случаях биопсия не выполнялась.

Была проанализирована корреляция проблем артериального кровоснабжения трансплантата с развитием билиарных осложнений в послеоперационном периоде. Учитывая ведущую роль дефицита артериального кровоснабжения в развитии билиарных осложнений, также провели статистическую обработку параметров консервации и интраоперационных показателей проблем артериального кровоснабжения трансплантата. Принимали во внимание все факты его хирургической и рентгенэндоваскулярной коррекции, проводимой интраоперационно, а также в раннем и позднем периодах после пересадки печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе частоты развития билиарных осложнений в группах сравнения с вариантами перфузии 2 и 4 получены следующие результаты (табл. 5).

Была отмечена статистически значимая разница между группами 2 и 4 в развитии поздних ($p = 0,04$) и всех ($p = 0,01$) билиарных осложнений.

По степени выраженности стеатоза трансплантата группы с режимами перфузии 2 и 4, впоследствии имевшие ранние билиарные осложнения, были сопоставимы (тест Коクрана–Армитиджа для тренда $p = 0,130$).

У реципиентов (режимы перфузии 2 и 4) с поздними билиарными осложнениями получены следующие результаты (тест Коクрана–Армитиджа для тренда $p = 0,026$, табл. 6).

Таким образом, большинство аллографтов обеих изучаемых групп имели стеатоз 1-й степени (1–10%), статистически не различались между собой ($p = 0,063$) при развитии осложнений. Стоит отметить относительно малую выборку по степени стеатоза 2 и выше в обеих группах. Однако его выраженность при наличии осложнений и без таковых у реципиентов значимо не отличалась в обеих исследуемых группах.

Параметры изучаемых факторов поздних осложнений (табл. 7), при их отсутствии (табл. 8), а также обобщенные данные (табл. 9) представлены ниже.

Как следует из табл. 7, медианы продолжительности артериальной реконструкции и заместительной гемотрансфузии разнятся в 2 раза. Однако статистически значимого отличия по всем изучаемым параметрам в группах с режимами перфузии 2 и 4 получено не было.

При анализе показателей (табл. 8) отмечена статистически значимая разница в продолжительности тепловой ишемии, «беспеченочной фазы», артериальной реконструкции и объеме заместительной гемотрансфузии (больше в группе 4).

У всех пациентов анализируемых групп (2 и 4) статистически значимая разница получена в значениях продолжительности тепловой ишемии, «беспеченочной фазы», объема заместительной гемотрансфузии, преобладавшая в группе 4.

Таблица 4

Частота развития билиарных осложнений

Frequency of biliary complications

Вариант перфузии	Количество ранних осложнений	Количество поздних осложнений	Всего
1 (n = 83)	2 (2,4%)	7 (8,4%)	9 (10,8%)
2 (n = 85)	15 (17,6%)	14* (16,5%)	29* (34,1%)
3 (n = 61)	5 (8,2%)	8 (13,1%)	13 (21,3%)
4 (n = 58)	6 (10,3%)	3* (5,2%)	9* (15,5%)
Всего (n = 287)	28 (9,8%)	32 (11,1%)	60 (20,9%)

* – $p < 0,05$.

Таблица 5

Частота развития билиарных осложнений в группах 2 и 4

Frequency of biliary complications in groups 2 and 4

Вариант перфузии	Количество ранних осложнений	Количество поздних осложнений	Всего
2 (n = 85)	15 (17,6%)	14* (16,5%)	29* (34,1%)
4 (n = 58)	6 (10,3%)	3* (5,2%)	9* (15,5%)
p (ДИ <95%)	0,23	0,4	0,01
Всего (n = 143)	21 (14,7%)	17 (11,9%)	38 (26,6%)

* – $p < 0,05$.

С целью определения влияния режимов перfusionной подготовки трансплантата (группы 2 и 4) проведена следующая статистическая обработка (табл. 10).

Оценивая отношения шансов и относительного риска, можно утверждать, что шансы осложнений при перфузии 2 в 2,819 раза выше, чем при перфузии 4.

Таблица 6

Распределение реципиентов по степени макровезикулярного стеатоза

Distribution of recipients by degree of macrovesicular steatosis

Степень стеатоза	Осложнения (режим перфузии 2)		p (ДИ <95%)
	Нет	Да	
1 (1–10%)	52 (61,2%)	13 (15,3%)	0,811
2 (11–30%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	0,293
3 (31–50%)	1 (1,2%)	0	0,614
4 (более 50%)	1 (1,2%)	0	0,614
Степень стеатоза	Осложнения (режим перфузии 4)		p (ДИ <95%)
	Нет	Да	
1 (1–10%)	40 (69%)	3 (5,2%)	0,446
2 (11–30%)	7 (12,1%)	0	0,481
3 (31–50%)	1 (1,7%)	0	0,803

Таблица 7

Анализируемые параметры у пациентов, перенесших ОТП, имевших впоследствии поздние билиарные осложнения

Analyzed parameters in recipients with late biliary complications

Параметры/перфузия	Медианы					
	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин	MELD	ЗГ, мл
2	355 [253,8–426,3]	50 [38,8–60]	82,5 [65–98,8]	32,5 [25–48,80]	17 [16–20]	846,5 [401–1631,8]
4	275 [275–282,5]	50 [40–70]	115 [80–120]	62,5 [40–73,8]	17 [12–18]	1660 [828–2387]
p (ДИ <95%)	0,432	0,676	0,768	0,264	0,953	0,3

Test Statistics^a

	ЗГ, мл	MELD	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин
Mann–Whitney U	12,000	20,000	14,000	17,000	18,000	5,000
Wilcoxon W	117,000	26,000	20,000	122,000	123,000	83,000
Z	–1,134	–0,129	–0,885	–0,509	–0,379	–1,287
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,257	0,897	0,376	0,611	0,705	0,198
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,3	0,953	0,432	0,676	0,768	0,264

Таблица 8

Анализируемые параметры у реципиентов без билиарных осложнений

Analyzed parameters in recipients without biliary complications

Параметры/перфузия	Медианы					
	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин	MELD	ЗГ, мл
2	330 [281,3–402,5]	45 [40–55]	75 [65–93,8]	30 [23,8–42,5]	17,5 [13–21]	842 [406–1973]
4	325 [262,5–397,5]	60 [45–65]	85 [70–105]	40 [30–53,8]	19 [15,5–22]	1817 [817,3–2400]
p (ДИ <95%)	0,321	0,001*	0,017*	0,035*	0,1	0,003*

Test Statistics^a

	ЗГ, мл	MELD	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин
Mann–Whitney U	896,000	1121,500	1217,500	864,000	1003,000	749,500
Wilcoxon W	2492,000	2717,500	2442,500	2460,000	2599,000	1652,500
Z	–2,921	–1,614	–0,993	–3,284	–2,377	–2,106
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,003*	0,107	0,321	0,001*	0,017*	0,035*

* – p < 0,05.

Для выявления потенциального влияния анализируемых параметров (как факторов риска) на частоту развития билиарных осложнений использовались модели регрессионного анализа. Предварительная проверка показала, что распределения в выборке признаков, за исключением MELD, значимо отличались от нормального, а статистическая значимость при предварительном рассмотрении была недостоверной ($p > 0,05$).

Анализ нарушений артериального кровоснабжения трансплантата

Исходя из доказанной связи артериальных нарушений кровоснабжения трансплантата с развитием билиарных осложнений, проведен анализ факторов, потенциально влияющих на развитие интраоперационных, ранних и поздних тромбозов и дефицита артериального кровоснабжения трансплантата (обобщенно – нарушения артериального кровоснабжения трансплантата, табл. 11).

Получена достоверная разница в частоте развития интра- и послеоперационных осложнений, однако отсутствующая при сравнении кумулятивных осложнений между группами 2 и 4 ($p = 0,96$).

Для оценки объемной скорости артериального кровотока использовались методы прямой ультразвуковой флюметрии и дуплексного сканирования сосудов печени у всех реципиентов.

Интраоперационный тромбоз ствола печеночной артерии или ее долевых ветвей, потребовавший повторной реконструкции, отмечен в 4 наблюдениях (2,8%), из них у 3 реципиентов выполнялось раздельное долевое артериальное анастомозирование. Тромбоз, развившийся в раннем и позднем послеоперационном периодах, зафиксирован в 5 (3,5%) и 2 (1,4%) случаях соответственно. В 6 (4,2%) случаях восстановление артериального кровоснабжения трансплантата проводилось с помощью рентгенэн-

доваскулярных методов, лишь в одном наблюдении выполнялась открытая тромбэктомия (табл. 12).

Как следует из табл. 12, достоверной разницы в частоте развития тромбозов в группах перфузии 2 и 4 не получено.

При анализе изучаемых факторов статистически значимая разница в группах 2 и 4 получена по объему заместительной гемотрансфузии при всех тромбозах и тяжести состояния (MELD) в случае интраоперационного тромбоза (табл. 13).

В 3 (3,5%) наблюдениях из группы 2 интраоперационная коррекция артериального кровоснабжения трансплантата осуществлялась ввиду деформации анастомоза, «кинкинга» или сомнений в проходимости артерий. Данная ситуация чаще отмечалась при раздельном формировании соустья с долевыми артериями. Выполняли ревизию анастомозов с помощью катетера Фогарти, гепаринизацию сосудистого русла, при отсутствии улучшения – повторную артериальную реконструкцию. В одном случае коррекцию артериального притока провели эндоваскулярно.

Дефицит артериального кровоснабжения трансплантата предполагали на основании снижения объемной скорости кровотока по печеночной артерии менее 100 мл/мин (по данным интраоперационной флюметрии), при условии отсутствия пальпаторных и визуальных признаков нарушения проходимости анастомозов, уровне артериального давления не ниже 100 мм рт. ст.

С целью коррекции объемной скорости кровотока по печеночной артерии в 8 случаях (9,4%) из группы 2 выполняли скелетизацию магистральных артерий, кровоснабжающих печень, в том числе лigation гастродуоденальной и селезеночной артерий (в одном наблюдении лигировали левую желудочную артерию). Это приводило к значимому усилению артериального вклада в печеночный кровоток. В целом скелетизация печеночной артерии

Таблица 9

Анализируемые параметры всех пациентов с режимами перфузии 2 и 4

Analyzed parameters of all recipients with perfusion variations 2 and 4

Параметры/перфузия	Медианы					
	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин	MELD	ЗГ, мл
2	330 [270–410]	45 [40–55]	75 [62,5–92,5]	30 [25–55]	17 [14–20,5]	931 [431–1742,5]
4	295 [263,8–386,25]	55 [45–65]	85 [70–105]	40 [25–50]	18,5 [17,8–23]	1759 [765–2387]
p (ДИ <95%)	0,199	0,001*	0,006*	0,207	0,1	0,004*

Test Statistics^a

	ЗГ, мл	MELD	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин
Mann–Whitney U	1738,500	2067,000	2153,000	1671,500	1797,500	1654,500
Wilcoxon W	5393,500	5722,000	3864,000	5326,500	5452,500	4000,500
Z	–2,847	–1,641	–1,283	–3,282	–2,752	–1,261
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,004*	0,101	0,199	0,001*	0,006*	0,207

* – $p < 0,05$.

с целью увеличения объемной скорости кровотока выполнена в 31 наблюдении. Однако в раннем и позднем послеоперационном периодах у этих пациентов развились билиарные осложнения в 3 и 1 случаях соответственно.

При анализе возможных причин дефицита раннего артериального кровоснабжения трансплантата

статистически значимая разница получена в длительности тепловой ишемии. В группах 2 и 4 медианы составили 45 [40–60] и 55 [45–65] мин соответственно ($p < 0,05$). Зафиксировано отличие в объеме заместительной гемотрансфузии 750 [401–1618] vs. 1718 [2398–6497] мл соответственно в группах 2 и 4 ($p < 0,05$).

Таблица 10

Анализ корреляции билиарных осложнений с режимами перфузии
Analysis of correlation of biliary complications with perfusion variations

Осложнения * Перфузия Crosstabulation (а)

			Перфузия		Total	
			2	4		
Осложнения	нет	Count	56	49	105	
		% within	65,9%	84,5%	73,4%	
	ранние	Count	15	6	21	
		% within	17,6%	10,3%	14,7%	
	поздние	Count	14	3	17	
		% within	16,5%	5,2%	11,9%	
Total		Count	85	58	143	
		% within	100,0%	100,0%	100,0%	

Полученные результаты демонстрируют, что отсутствие осложнений встречалось в 65,9% случаев перфузии по варианту 2 и в 84,5% случаев перфузии по варианту 4. Поздние осложнения чаще фиксированы при перфузии 2 (16,5%), чем при перфузии 4 (5,2%), $p < 0,05$.

Осложнения Перфузия Crosstabulation (б)

			Перфузия		Total	
			2	4		
Осложнения	нет	Count	56	49	105	
		% within	65,9%	84,5%	73,4%	
	есть	Count	29	9	38	
		% within	34,1%	15,5%	26,6%	
Total		Count	85	58	143	
		% within	100,0%	100,0%	100,0%	

Согласно обработанным данным, в целом по группам 2 и 4 отмечено, что при перфузии 2 осложнения появляются значимо чаще (34,1%), чем при перфузии 4 (15,5%).

Расчет хи-квадрата для таблицы пятым методами (в)

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,113	1	0,013		
Continuity Correction	5,197	1	0,023		
Likelihood Ratio	6,414	1	0,011		
Fisher's Exact Test				0,020	0,010
Linear-by-Linear Association	6,070	1	0,014		
N of Valid Cases	143				

По обработанным данным представлен точный критерий Фишера ($p = 0,02$).

Risk Estimate (г)

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Перфузия (2 / 4)	2,819	1,217	6,534
For cohort Осл_б = 1	2,199	1,126	4,293
For cohort Осл_б = 2	0,780	0,646	0,942
N of Valid Cases	143		

При анализе корреляции между предсуществующими проблемами артериального кровоснабжения трансплантата, развитием билиарных осложнений в разные периоды получены следующие данные (табл. 14).

По данным табл. 14, с высокой степенью вероятности предсуществующие нарушения артериального кровоснабжения стали причиной развития ранних билиарных осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сокращение продолжительности этапов консервации является признанным фактом профилактики дисфункции трансплантата при ОТП, частоты развития осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах [19]. Стремление максимально сохранить аллографт от доноров с расширенными критериями (и с остановкой кровообращения) разделили исследователей на два лагеря, объясняющих преимущества как гипотермической, так и нормотер-

Таблица 11

Частота нарушений артериального кровоснабжения трансплантата печени в различные сроки

Frequency of liver transplant arterial blood supply disorders in different periods

Группа	Интраоперационные, n/%	Послеоперационные, n/%		Всего, n/%
		Ранние	Поздние	
2 (n = 85)	15/17,6	5/5,9	9/10,6	29/34,1
4 (n = 58)	1/1,7	18/31	1/1,7	20/34,4
p (ДИ 95%)	0,003*	0,001*	0,04*	0,96
Всего 143 ОТП	16/11,2	23/16,1	10/7	49/34,3

* – p < 0,05.

Таблица 12

Частота развития тромбозов при ОТП

Frequency of arterial thrombosis in OLT

Группа	Интраоперационный тромбоз, n/%	Послеоперационный тромбоз, n/%		Всего, n/%
		Ранний	Поздний	
2 (n = 85)	3/3,5	4/4,7	2/2,4	9/10,6
4 (n = 58)	1/1,7	1/1,7	–	2/3,4
p (ДИ 95%)	0,52	0,34	0,24	0,12
Всего 143 ОТП	4/2,8	5/3,5	2/1,4	11/7,7

Таблица 13

Различия изучаемых параметров

Differences in the studied parameters

Параметры	Медианы ЗГ, мл (все тромбозы)	Медианы MELD (интраоперационный тромбоз)
Группа 2	1193 [566,5–2202]	15 [11–19]
Группа 4	1759 [800–2395]	18,5 [16–22,5]
p (ДИ 95%)	<0,05	<0,05

Таблица 14

Корреляция сосудистых и билиарных осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде

Correlation between vascular and biliary complications in early and late postoperative period

Вариант перфузии	Недостаточность артериального кровоснабжения / количество ранних осложнений	Недостаточность артериального кровоснабжения / количество поздних осложнений	Всего
1 (n = 83)	0/2	3/7 (42,8%)	3/7 (42,8%)
2 (n = 85)	13/15 (86,7%)	7/14 (50%)	20/29 (69%)
3 (n = 61)	4/5 (80%)	3/8 (37,5%)	7/13 (53,8%)
4 (n = 58)	6/6 (100%)	1/3 (33,3%)	7/9 (77,8%)
Всего (n = 287)/60	23/28 (82,1%)	14/32 (43,8%)	37/60 (61,7%)

мической машинной перфузии. По данным публикаций, гипотермический вариант позволяет продлить сохранность аллографта в процессе консервации, в то время как использование нормотермического метода предпочтительно в случае использования субоптимального трансплантата [20–23].

Применяемые методы перфузии гипотермическими растворами предполагают сокращение расходов энергетических резервов печени в процессе консервации аллографта, но с учетом остальных результирующих этого воздействия до сих пор остаются темами для дискуссии. Обобщенная информация рандомизированных контролируемых исследований в печатных работах малочисленна. Отсутствие собственного опыта проведения машинной и ретроградной перфузии послужило обоснованием проведения подготовки трансплантата охлажденными растворами в процессе тепловой ишемии с целью уменьшения ее негативного влияния. Также важным считали профилактику острых сердечно-сосудистых нарушений вследствие поступления ионизированного калия в системный кровоток и одномоментной кровопотери при «промывке» трансплантата портальной кровью. Проведение перфузии гипотермическими растворами на фоне тепловой ишемии могло усугубить повреждения эндотелиальных клеток (наиболее значимо в синусоидальных венах) и как следствие привести к нарушению микроциркуляции в трансплантате. Мы не применяли ретроградную кавальную реперфузию. В печатных работах приводятся обоснования проведения этой методики – отсутствие быстрого поступления в системный кровоток избыточного ионизированного калия и продуктов анаэробного метаболизма в трансплантате при его запуске в системный кровоток. Вместе с уменьшением концентрации вазоактивных субстанций это снижает тяжесть проявлений реперфузионного синдрома [24]. Однако опыт реперфузии трансплантата печени в различных центрах не позволяет отдать предпочтение однозначной методике ее проведения [25].

По мере увеличения числа трансплантаций был накоплен собственный опыт лечения сосудистых и билиарных осложнений при ОТП, которые стали наиболее частыми и значимыми причинами нарушения функции пересаженного органа и его потери в послеоперационном периоде [26]. Анализ билиарных осложнений представлялся наиболее простым и информативным в обработке. Была получена достоверная разница в развитии поздних (16,5 vs 5,2%) и кумулятивных (34,1 vs 15,5%) билиарных осложнений в группах 2 и 4 ($p < 0,05$). Это потребовало сравнения параметров консервации, интраоперационных данных и тяжести состояния (MELD) в исследуемых группах.

У реципиентов анализируемых групп с осложнениями статистически значимой разницы по анали-

зируемым признакам получено не было. В наблюдениях без билиарных осложнений отмечено значимое превышение в продолжительности тепловой ишемии, беспеченочной фазы, артериальной реконструкции и объеме заместительной гемотрансфузии в группе 4 ($p < 0,05$).

В целом по группам (2 и 4) значимые различия ($p < 0,05$) получены в значениях продолжительности тепловой ишемии, беспеченочной фазы, объеме заместительной гемотрансфузии. При этом, несмотря на неблагоприятный фон, в группе 4 осложнения развивались реже.

Проведенный анализ установил сопоставимость групп с разными режимами перфузии по степени выраженности стеатоза. Возможным недостатком в обработке информации является малый объем выборки при стеатозе 2-й степени и более. Но это носит ретроспективный характер.

При определении возможной корреляции билиарных осложнений с режимами перфузии (2 и 4) использовался точный критерий Фишера, получен результат $p = 0,02$. Его не всегда можно рассчитать, но если он есть, то нужно ориентироваться именно на него. Таким образом, существует связь между наличием осложнений и типом перфузии. В нашем исследовании проведение перфузии гипотермическими растворами на фоне тепловой ишемии могло усугубить повреждения эндотелиальных клеток (наиболее значимо в синусоидальных венах) и как следствие привести к нарушению микроциркуляции в трансплантате.

При вычислении отношения шансов и относительного риска установлено, что осложнения при перфузии 2 в 2,819 раза выше, чем при перфузии 4. Есть и доверительный интервал к этому отношению шансов. Для когорты пациентов, имеющих билиарные осложнения, вероятность принадлежать к перфузии 2 в 2,199 раза выше, чем к перфузии 4. Или другими словами, риск получить осложнения при перфузии 2 в 2,199 раза выше, чем при перфузии 4 ($p < 0,05$). Применяемые модели регрессионного анализа не позволили выявить влияние анализируемых факторов на частоту развития билиарных осложнений. Одним из объяснений этого может служить сопоставимость групп 2 и 4 по параметрам консервации и степени стеатоза, ненормальный характер распределения в выборках.

Анализируя полученные результаты у реципиентов с нарушениями артериального кровоснабжения трансплантата, установлено, что в группе 2 преобладали интраоперационные и поздние расстройства ($p < 0,05$), в то время как ранние – в группе 4 ($p < 0,05$).

Отмечено значимое преобладание медиан в группе 4 по объему заместительной гемотрансфузии при всех тромбозах и тяжести состояния (MELD) в слу-

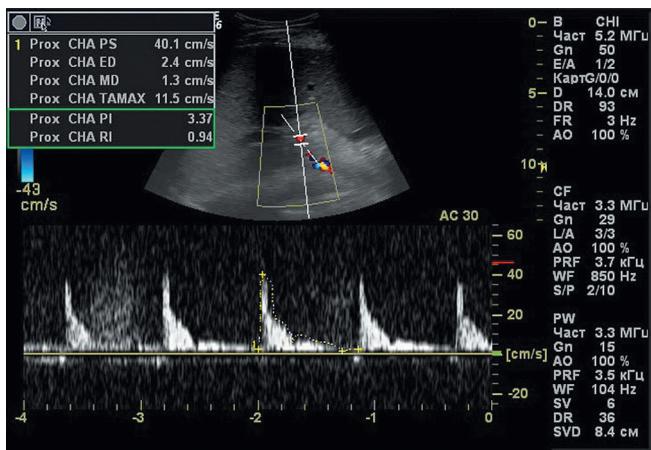


Рис. 1. Низкоскоростной кровоток в печеночной артерии с высоким внутрисосудистым сопротивлением ($RI = 0,94$)

Fig. 1. Low-velocity blood flow in hepatic artery with high intravascular resistance ($RI = 0.94$)

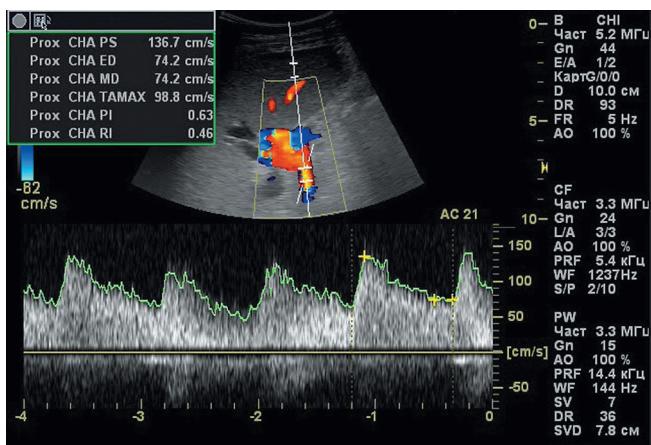


Рис. 3. Гипердинамический кровоток в селезеночной артерии

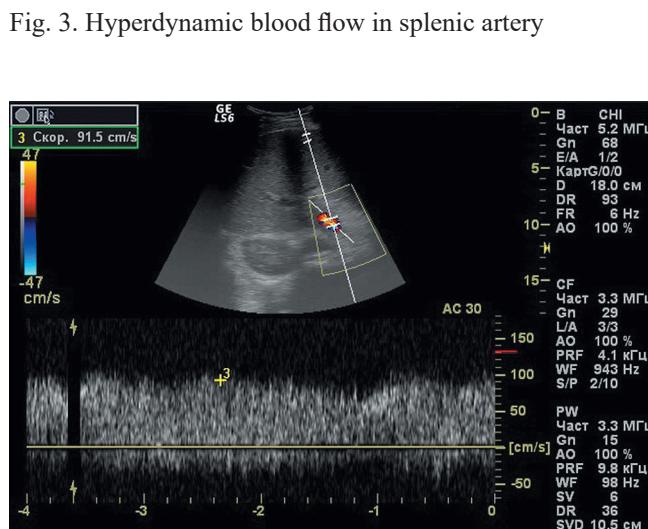


Рис. 2. Ускоренный кровоток в воротной вене и гиперперфузия

Fig. 2. Accelerated blood flow in the portal vein and hyperperfusion

чае интраоперационного тромбоза, хотя разница в частоте развития тромбозов в исследуемых группах не получена.

В раннем послеоперационном периоде после проведения рутинной УЗ-допплерографии трансплантата при подозрении на недостаточность артериального притока в печень (без признаков нарушения механической проходимости), низких пиковой систолической скорости и диастолического компонента, высоком сопротивлении ($RI > 0,80$), нестандартной динамике биохимических показателей крови (билирубин, трансаминазы, МНО) исключали синдром обкрадывания селезеночной артерией. Отмечено превышение диаметра селезеночной артерии над печеночной в 1,5 раза и более; имелась выраженная спленомегалия и портальная гиперперфузия (рис. 1–3). Это считалось показанием для проведения прямой ангиографии, подтвердившей низкий объемный кровоток. В наших наблюдениях медиана индекса сопротивления у этих пациентов с режимом перфузии 4 составляла 0,86 [0,835–0,955].

Синдром обкрадывания селезеночной артерии был подтвержден при ангиографии. Улучшение кровоснабжения трансплантата проводилось путем эмболизации селезеночной артерии (рис. 4, 5).

В связи с этим активная тактика ведения реципиентов с подозрением на недостаточность артериального кровоснабжения трансплантата в группе 4 в раннем послеоперационном периоде может объяснять высокие показатели, представленные в табл. 11. Возможно, что в последующем это реализовалось в снижении частоты билиарных осложнений после ОТП.



Рис. 4. Целиакография. Диаметр селезеночной артерии 11 мм, диаметр печеночной – 4 мм. Обеднение артериальной архитектоники печени на сегментарном уровне (стрелки)

Fig. 4. Celiac angiography. Diameter of splenic artery is 11 mm and hepatic artery is 4 mm. Impoverishment of hepatic arterial architeconics at the segmental level (arrows)

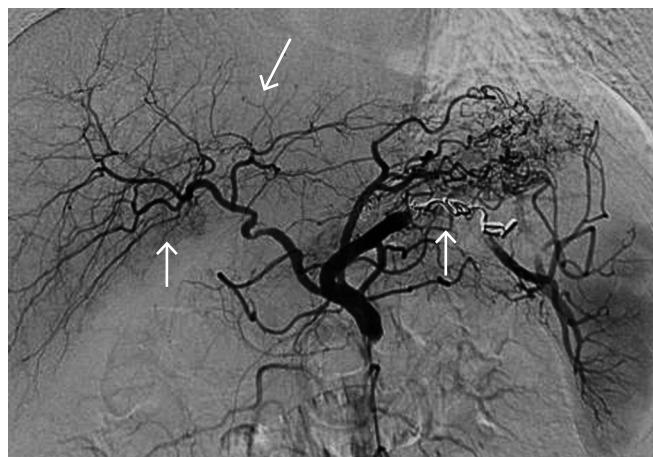


Рис. 5. Перераспределительная эмболизация ствола селезеночной артерии. Восстановление артериальной архитектоники печени на сегментарном уровне (стрелки)

Fig. 5. Redistribution embolization of the splenic artery trunk. Restoration of hepatic arterial architectonics at the segmental level (arrows)

Оценивая связь частоты развития ранних билиарных осложнений и предсуществующих нарушений артериального кровоснабжения трансплантата, установлено, что в большинстве случаев имелась корреляция с дефицитом артериального кровоснабжения трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжительность тепловой ишемии и беспеченочной фазы, объем заместительной гемотрансфузии были достоверно выше в группе 4. Однако этот неблагоприятный фон не привел к увеличению количества билиарных осложнений по сравнению с группой, где проводилась гипотермическая перфузия трансплантата. По степени выраженности стеатоза трансплантата с проводимыми режимами перфузии 2 и 4, впоследствии имевшими билиарные осложнения, были сопоставимы. Статистический анализ показал, что существует связь между частотой развития билиарных осложнений и типом перфузии в частности. Таким образом, результаты работы приводят к мнению о нецелесообразности использования гипотермических растворов при перфузационной подготовке трансплантата печени перед запуском в системный кровоток.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации: «Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени». Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», 2020 г. Clinical recommendations «Liver transplantation, presence transplanted liver, liver graft failure and rejection». All-Russian Public Organization of Transplantologists «Russian Transplant Society», 2020.
2. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023; 21 (8): 2150–2166. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.005.
3. Kumar R, Anand U, Priyadarshi RN. Liver transplantation in acute liver failure: Dilemmas and challenges. *World J Transplant.* 2021; 11 (6): 187–202. doi: 10.5500/wjt.v11.i6.187.
4. Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН С.В. Готье. 3-е изд., электрон. М.: Лаборатория знаний, 2022; 322. Transplantology and artificial organs: textbook / Ed. by S.V. Gautier. M.: Knowledge Laboratory, 2022; 322.
5. Justo I, Marcacuzco A, Caso Ó, Manrique A, García-Sesma Á, García A et al. Risk factors of massive blood transfusion in liver transplantation: consequences and a new index for prediction including the donor. *Cir Esp (Engl Ed).* 2023; 101 (10): 684–692. doi: 10.1016/j.cireng.2023.09.002.
6. Fernández-Merino J, Nuño-Garza J, López-Hervás P, López-Buenadicha A, Quijano-Collazo Y, Vicente-López E. Influence of ischemia and surgery times on development of primary dysfunction liver transplant in patients. *Transplant Proc.* 2003; 35 (4): 1439–1441. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00480-9.
7. Totsuka E, Fung JJ, Hakamada K, Ohashi M, Takahashi K, Nakai M et al. Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36 (7): 1955–1958. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.08.068.
8. Kulik U, Lehner F, Klempnauer J, Borlak J. Primary non-function is frequently associated with fatty liver allografts and high mortality after re-transplantation. *Liver Int.* 2017; 37 (8): 1219–1228. doi: 10.1111/liv.13404.
9. Boteon YL, Martins PN, Muiyesan P, Schlegel A. Machine perfusion of the liver: Putting the puzzle pieces together. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (34): 5727–5736. doi: 10.3748/wjg.v27.i34.5727.
10. Van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggenwirth IMA et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant.* 2022; 22 (6): 1658–1670. doi: 10.1111/ajt.17022.
11. Parente A, Tirotta F, Pini A, Eden J, Dondossola D, Manzia TM et al. Machine perfusion techniques for liver transplantation – A meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials. *J Hepatol.* 2023; 79 (5): 1201–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.027.
12. Fukazawa K, Nishida S, Hibi T, Pretto EA. Crystalloid flush with backward unclamping may decrease

- post-reperfusion cardiac arrest and improve short-term graft function when compared to portal blood flush with forward unclamping during liver transplantation. *Clin Transplant.* 2013; 27 (4): 492–502. doi: 10.1111/ctr.12130.
13. Yang C, Huang L, Li X, Zhu J, Leng X. Effects of retrograde reperfusion on the intraoperative internal environment and hemodynamics in classic orthotopic liver transplantation. *BMC Surg.* 2018; 18 (1): 115. doi: 10.1186/s12893-018-0441-0.
14. Piardi T, Lhuair M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, Sommacale D. Vascular Complications Following Liver Transplantation: A Literature Review of Advances in 2015. *World J Hepatol.* 2016; 8 (1): 36–57. doi: 10.4254/wjh.v8.i1.36.
15. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary Reconstruction, Its Complications and Management of Biliary Complications after Adult Liver Transplantation: A Systematic Review of the Incidence, Risk Factors and Outcome. *Transpl Int.* 2011; 24 (4): 379–392. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01202.x.
16. Хубутия МШ, 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.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244>.
17. Dutkowski P, Graf R, Clavien PA. Rescue of the Cold Preserved Rat Liver by Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion. *American Journal of Transplantation. Am J Transplant.* 2006; 6 (5 Pt 1): 903–912. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01264.x.
18. Guerrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant.* 2010; 10 (2): 372–381. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x.
19. Bastos-Neves D, de Salvalaggio PRO, de Almeida MD. Risk Factors, Surgical Complications and Graft Survival in Liver Transplant Recipients with Early Allograft Dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019; 18 (5): 423–429. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.02.005.
20. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cerisuelo MC, Murad SD. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation: a randomized trial. *New Engl J Med.* 2021; 384 (15): 1391–401. doi: 10.1056/NEJMoa2031532.
21. Brüggenwirth IMA, Mueller M, Lantinga VA, Camagni S, De Carlis R, De Carlis L et al. Prolonged preservation by hypothermic machine perfusion facilitates logistics in liver transplantation: A European observational cohort study. *Am J Transplant.* 2022; 22 (7): 1842–1851. doi: 10.1111/ajt.17037.
22. Watson CJ, Randle LV, Kosmoliaptis V, Gibbs P, Allison M, Butler AJ. 26-hour storage of a declined liver before successful transplantation using ex vivo normothermic perfusion. *Ann Surg.* 2017; 265 (1): e1–e2. doi: 10.1097/SLA.0000000000001834.
23. Hann A, Nutu A, Clarke G, Patel I, Sneiders D, Oo YH. Normothermic machine perfusion-improving the supply of transplantable livers for high-risk recipients. Review. *Transpl Int.* 31 May 2022. doi: 10.3389/ti.2022.10460.
24. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, Faenza S. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (4): 1551–1569. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1551.
25. Manzini G, Kremer M, Houben P, Gondan M, Bechstein WO, Becker T et al. Reperfusion of liver graft during transplantation: techniques used in transplant centres within Eurotransplant and meta-analysis of the literature. *Transpl Int.* 2013; 26 (5): 508–516. doi: 10.1111/tri.12083.
26. Мoiseenko AB. Значение рентгенэндоваскулярных вмешательств у больных циррозом в пред- и послеоперационном периоде ортотопической трансплантации печени: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2022. Moiseenko AV. Znachenie rentgenendovaskulyarnykh vmeshatel'stv u bol'nykh tsirrozom v pred- i posleoperatsionnom periode ortotopicheskoy transplantatsii pecheni. [Dissertation]. SPb., 2022.

Статья поступила в редакцию 10.01.2024 г.
The article was submitted to the journal on 10.01.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-56-65

МУКОРМИКОЗ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Н. Хостелиди¹, О.П. Козлова¹, Е.В. Шагдилеева¹, Е.В. Семенова^{1, 2}, Э.М. Квитко³,
А.В. Бердникова³, Р.А. Осокина⁴, Ю.Л. Авдеенко¹, А.Е. Тараксина¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Мукормикоз – тяжелая микотическая инфекция, сопровождаемая высокой летальностью у иммунокомпрометированных пациентов. Частота развития мукормикоза у реципиентов трансплантатов солидных органов составляет 2–8% от всех инвазивных грибковых инфекций. В большинстве случаев мукормикоз возникает в поздний посттрансплантационный период. Факторами риска у данной когорты пациентов являются РТПХ и применение иммуносупрессивных препаратов. В статье описаны клинические случаи мукормикоза и приведен анализ литературных данных, посвященных проблеме инвазивного мукормикоза у реципиентов трансплантатов солидных органов, а также рассмотрены основные методы диагностики и лечения заболевания согласно международным рекомендациям.

Ключевые слова: антимикотическая терапия, амфотерицин В липосомальный, изавуконазол, мукормикоз, реакция «трансплантат против хозяина», РТПХ, трансплантация, трансплантация внутренних органов, трансплантация печени, трансплантация почки.

MUCORMYCOSIS IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS (CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW)

S.N. Khostelidi¹, O.P. Kozlova¹, E.V. Shagdileeva¹, E.V. Semenova^{1, 2}, E.M. Kvitko³,
A.V. Berdnikova³, R.A. Osokina⁴, Yu.L. Avdeenko¹, A.E. Taraskina¹

¹ North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

³ Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

⁴ Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Mucormycosis is a severe mycotic infection with high mortality among immunocompromised patients. Its incidence in solid organ transplant recipients is 2–8% of all invasive fungal infections. In most cases, it occurs in the late posttransplant period. Risk factors in this patient cohort are graft-versus-host disease (GvHD) and use of immunosuppressive drugs. The article describes clinical cases of mucormycosis and analysis of literature data on the problem of invasive mucormycosis in solid organ transplant recipients. It also reviews the main methods of diagnosis and treatment of the disease according to international guidelines.

Keywords: antimycotic therapy, liposomal amphotericin B, isavuconazole, mucormycosis, graft-versus-host disease, GvHD, transplantation, internal organ transplantation, liver transplantation, kidney transplantation.

Для корреспонденции: Хостелиди Софья Николаевна. Адрес: 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28. Тел. (951) 674-67-91. E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru, sofianic@mail.ru

Corresponding author: Sofya Khostelidi. Address: 1/28, Santiago de Cuba str., St. Petersburg, 194291, Russian Federation. Phone: (951) 674-67-91. E-mail: Sofya.Khostelidi@szgmu.ru, sofianic@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Мукорикоз – тяжело протекающая инфекция, преимущественно развивающаяся у иммунокомпрометированных пациентов. Реципиенты транспланта- тов солидных органов являются одной из групп риска для данной нозологии. Трансплантация внутренних органов (ТВО) – это вмешательство, спасающее жизни пациентов. В России ежегодно увеличивается количество трансплантаций солидных органов. Так, в 2022 году выполнена 2551 трансплантация органов (в том числе почки – 1558, печени – 659, сердца – 308) [1], а к декабрю 2023 года – 2906 (почки – 1728, печени – 789, сердца – 371, легких – 17, комплекса «сердце и легкие» – 1) [2]. Рост числа выполненных трансплантаций внутренних органов демонстрируют и многочисленные международные публикации [3]. У данной когорты пациентов отмечается высокий риск развития инфекционных грибковых осложнений, таких как инвазивный кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, пневмоцистоз и мукорикоз [4].

Мукорицеты распространены повсеместно. Основные возбудители мукорикоза относятся к порядку *Mucorales* (*Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.* (ранее *Absidia spp.*), *Rhizomucor spp.* и *Apophysomyces spp.*). Заболевание относят к редким инфекциям [5, 6], но в период пандемии COVID-19 отмечено увеличение числа случаев заболевания по всему миру [7]. Наиболее частые клинические варианты заболевания: риноцеребральный мукорикоз (20–60%) и мукорикоз легких (20–70%). Инфекция быстро распространяется, вовлекая в процесс близлежащие органы – около 50% всех случаев [6]. Летальность составляет в среднем 28% и зависит от клинической формы заболевания (от 10% при синуситах и поражении кожи до 90% при поражении ЦНС и диссеминации) [6–10]. Разработанные международные и отечественные рекомендации демонстрируют необходимость первичной антимикотической профилактики у пациентов из групп высокого риска развития заболевания, а также назначение ранней антимикотической терапии и хирургического лечения [11, 12].

Цель исследования: провести анализ опубликованных данных для определения основных факторов риска, этиологии, клинических проявлений и результатов лечения инвазивного мукорикоза у реципиентов транспланта- тов внутренних органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены клинические случаи распространенного микотического риносинусита с вовлечением тканей орбиты и ЦНС. Для постановки диагноза «инвазивный микоз» использовали критерии EORTC/MSG, 2020 [13].

Авторы провели анализ публикаций, посвященных проблеме мукорикоза у пациентов после транс-

плантации органов. Использовали поисковые базы PubMed (на декабрь 2023 г.), ClinicalKey (на декабрь 2023 г.) и e-library (на декабрь 2023 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: антимикотическая терапия, мукорикоз, реакция «транспланта- т против хозяина», РТПХ, трансплантация, трансплантация внутренних органов, трансплантация печени, трансплантация почки.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Мальчик Ш., 10 лет, поступил в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» г. Казань 21.07.2021 с жалобами на отсутствие мочи, боли в животе, шумное дыхание, нарушение сознания.

Анамнез заболевания. Ребенок заболел остро, состояние резко прогрессивно ухудшилось 16.07.2021 – температура повысилась до 38,5 °C, стул участли- ся до пяти раз в сутки, с эпизодом ахолии. Получал ибупрофен, с положительным эффектом в виде снижения температуры до 37,8 °C. Через день по- явилась рвота, присоединились боли в правом подреберье. При открытии стомы – отток 20 мл желчи (холангостома от 2021 г.). Иммуносупрессивная терапия и сопроводительная терапия (ортотопическая трансплантация фрагмента печени от родственного донора в 2020 году) редуцированы. В течение еще трех последующих дней состояние прогрессивно ухудшалось – ребенок был вялый, сни- зились двигательная активность и аппетит, жало- вался на тошноту, развилась олигурия (до 70–100 мл мочи), появилась одышка. Ребенок был экстренно госпитализирован.

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без патологии, первых родов (1 выки- дыш). Выписан из роддома с физиологической жел- тухой. С четырех месяцев жизни нарастал жел- тушный синдром. Вирусные гепатиты В, С были исключены, клиническая картина расценена как ЦМВ-инфекция, проведен был курс противовирусной терапии. Течение желтушного синдрома у мальчика было волнообразным. Усиление желтушного синдро- ма отмечалось на фоне интеркуррентных заболева- ний. Периодически возникали ахолия стула, рвота и срыгивание. В возрасте 7 месяцев присоединился выраженный кожный зуд. Обращали на себя внима- ние низкая прибавка в весе и росте, задержка темпов моторного развития. В 2013 г. в возрасте двух лет была выполнена биопсия печени. Гистологическое заключение: синдром Алажиля. Диагностирована врожденная гипоплазия внутривеночных желчных протоков (синдром Алажиля) с синдромом холеста- за. Проводили консервативную терапию: урсодезок- сихолевая кислота, жирорастворимые витамины, лечебное питание. Заболевание постепенно прогрес- сировало, и в 2019 г. (8 лет жизни) при контрольном обследовании был выявлен цирроз печени.

05.08.2020 была выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортопотическая трансплантация фрагмента печени от родственного донора (тети), 24.09.20 – стентирование печеночной артерии и эмболизация селезеночной артерии, 27.10.20 – рестентирование печеночной артерии. Получал иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина (такролимус 2 мг) и глюкокортикоидами (метилпреднизолон 6 мг). Неоднократно в 2021 г. регистрировались признаки дисфункции печеночного трансплантата. Получал комплексную антибактериальную, иммуносупрессивную, антиагрегантную, диуретическую, холеретическую и заместительную терапии. 05.02.2021 была установлена холангостома.

Объективный осмотр при поступлении в стационар. Состояние крайне тяжелое, обусловленное синдромом полиорганной недостаточности (дыхательной, сердечно-сосудистой и острой почечной) и синдромом системной воспалительной реакции (повышение температуры до 38,5 °C), неврологической симптоматикой (оглушение) и метаболическими расстройствами. При аусcultации тоны сердца глухие, ритмичные, ЧСС 130 в минуту, тахипноэ (40 в минуту). Сатурация – 86–88%.

Лабораторные исследования. В клиническом анализе крови: лейкоциты – $6,9 \times 10^9/l$, нейтрофилы – $4,0 \times 10^9/l$, лимфоциты – $1,3 \times 10^9/l$. В биохимическом анализе крови: мочевина – 34 ммоль/л, креатинин – 350 мкмоль/л, гипонатриемия – 129 ммоль/л, С-реактивный белок – 10 мг/дл. КОС крови: рН 6,1–6,9, ВЕ – 24 ммоль/л. УЗИ легких: участки сниженной воздушности легких – множественные В-линии (интерстициальный отек?), свободной жидкости



Рис. 1. Клинические проявления: отек, гиперемия кожи нижнего века левого глаза

Fig. 1. Clinical manifestations: swelling, hyperemia of the skin of the lower eyelid of the left eye

в плевральных полостях нет. Исследование мазков из зева и носа методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – результат положительный. Установлен диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение, острое повреждение почек 3-й ст. (KDIGO, 2012 г.), олигоанурия; врожденная гипоплазия внутривеночных желчных протоков (синдром Алажиля) с синдромом холестаза; цирроз печени; ортопотическая трансплантация печени от родственного донора 05.08.2020; стентирование печеночной артерии от 29.04.2020, рестентирование печеночной артерии от 27.10.2020; холангостома (05.02.21).

Проводили лечение: ИВЛ, антибактериальная (цефепим + сульбактам, метронидазол, меропенем), антикоагулянтная и антифунгальная (каспофунгин $70 \rightarrow 50 \text{ мг/м}^2$) терапия, внутривенный иммуноглобулин 0,4 г/кг/сут, пульс-терапия глюкокортикоидами (метипред до 27.07), далее дексаметазон 4 мг/сут, такролимус отменен.

22.07.2021 у мальчика возникло носовое кровотечение, выполнили переднюю и заднюю тампонаду носа. Состояние ребенка ухудшалось – через два дня от начала госпитализации диагностирована вирусная (COVID-19) пневмония. 27.07.2021 выявлены признаки тромботической микроangiопатии (ТМА), нарастила дыхательная недостаточность, гемическая гипоксия (анемия тяжелой степени). Выполнили переливание СЗП 20 мл/кг и лейкофильтрованной эритроцитарной массы. Появились признаки печеночной недостаточности, в связи с чем была снижена доза антибактериальных препаратов и каспофунгина.

На 12-й день госпитализации (02.08.2021) появились жалобы на отек, болезненность в области левого глаза. ОС: веки отечные, слегка гиперемированные, отек преимущественно нижнего века. В области медиально-нижнего угла орбиты выявили объемное плотное образование, болезненное при пальпации (рис. 1). Конъюнктива слегка гиперемирована, отечна, преимущественно в области нижнего века. Движения глаз в полном объеме, без болезненности. Девиация 0.

Антибактериальная терапия была продолжена. Спустя 4 дня развился абсцесс нижнего века. Выполнена операция – вскрытие абсцесса с последующим дренированием. Из полости абсцесса выделено скучное бледно-желтое отделяемое. Окружающие ткани имбибированы гноем. Операция прошла без осложнений. Дренаж из раны удален 09.08.2021. Отделяемого из раны не было.

10.08.2021 появились жалобы на нарушение носового дыхания слева. Выявлено плотное образование в левой носовой полости, спаянное со слизистой носа, обнаружен дефект мягких тканей твердого неба, оголена небная кость. На КТ ОНП (11.08.2021): очаги деструкции в медиальных стенках орбит, в кос-

твях носовой полости, твердого неба, в альвеолярных отростках верхнечелюстных костей в пластинках крыловидного отростка слева по верхней стенке решетчатого лабиринта (рис. 2, а). На КТ головного мозга (от 11.08.2021): округлые очаги в лобных долях справа (14×24 мм, 7×16 мм), субperiостальные абсцессы обеих глазниц (рис. 2).

Произведена коррекция антибактериальной терапии: цефепим и амикацин, без положительной динамики. Через 7 дней пациент проконсультирован отоларингологом. При эндоскопическом исследовании носа: правый носовой ход – слизистая в передних отделах отечная, далее выполнена черным налетом

в виде плотной корки, плохо поддающейся удалению; левый носовой ход – на стенках образование черного цвета, плотное по своей структуре, часть его была отделена от стенок носовой полости и удалена, была оголена костная ткань дна полости носа слева, выявлен некроз нижней носовой раковины слева и средней носовой раковины, носовая перегородка практически полностью отсутствовала, просвет носовых ходов стал проходим до носоглотки. Со стороны ротоглотки отсутствовала слизистая на твердом небе $2,0 \times 2,0$ см, костная ткань неба сохранена.

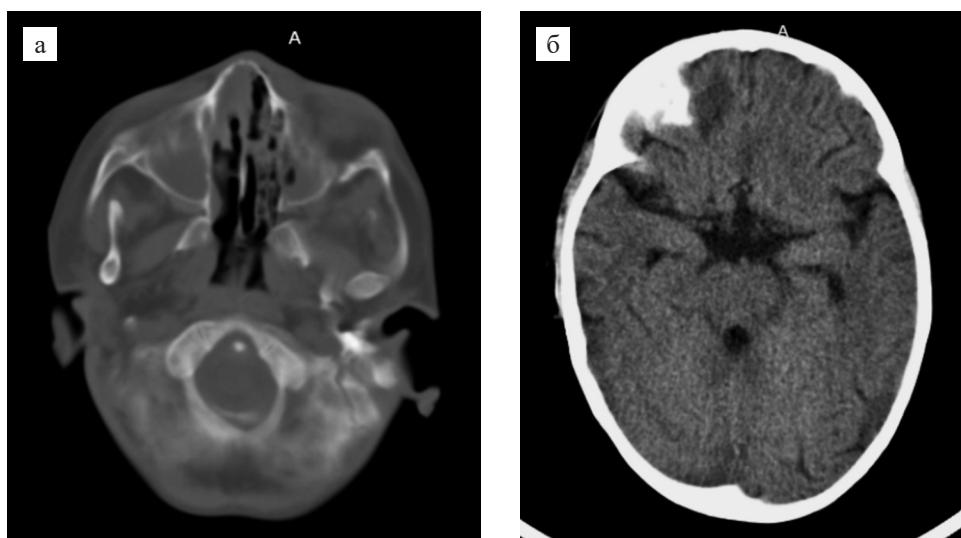


Рис. 2. КТ: а – околоносовых пазух; б – головного мозга

Fig. 2. CT scan: а – of paranasal sinuses; б – of brain



Рис. 3. Широкие нити несептированного мицелия в постоперационном материале. Гистологический препарат: окраска ПАС, $\times 400$

Fig. 3. Wide threads of non-septate mycelium in the postoperative material. Histological specimen: periodic acid-Schiff (PAS) staining; $\times 400$ magnification

Заключение: некроз полости носа с разрушением анатомических структур – средней и нижней носовых раковин слева, носовой перегородки, латеральной стенки полости носа слева, грибковое поражение(?). Образование удалено.

Была изменена антимикотическая терапия – назначен вориконазол 400 мг/сут. В гистологических препаратах послеоперационного материала выявлены участки некротически измененных тканей (слизистая) с мицелием гриба (мукормикоз?). Пациент был проконсультирован сотрудниками кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Рекомендована коррекция антимикотической терапии с учетом результатов гистологического исследования. Вориконазол был отменен и назначен липосомальный амфотерицин В 5 мг/кг/сут с 23.08.2021 (рис. 3).

На основании клинических симптомов, данных КТ головного мозга и костей лицевого черепа и гистологического заключения установлен диагноз: риноцефебральный мукормикоз с поражением околоносовых

пазух, тканей орбиты, костей лицевого черепа, головного мозга; острый пансинусит; абсцесс нижнего века OS (дренирование абсцесса 06.08.2021); остеомиелит костей носовой полости, неба, альвеолярных отростков верхнечелюстных костей, медиальной и латеральной пластинок крыловидного отростка слева.

Антимикотическая терапия была продолжена липосомальным амфотерицином В в прежней дозе. Общее состояние оставалось средней тяжести, температура была субфебрильная. Через две недели на КТ и МРТ головного мозга была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения объема очагов головного мозга и прогрессирования деструкции костей лицевого черепа. Антифунгальная терапия скорректирована: увеличена доза липосомального амфотерицина В 10 мг/кг/сут. На фоне проводимой терапии прогрессировала печеночная недостаточность, в связи с чем препарат заменили на изавуконазол 200 мг/сут с нагрузочной дозой в первые 2 дня. В течение последующих семи дней состояние ухудшалось: прогрессировали признаки системной воспалительной реакции (сепсис), нарастала полиорганская недостаточность, и 07.10.2021 была констатирована смерть на 67-е сутки от возникновения первых клинических признаков инвазивного мукормикоза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациент О., 47 лет, в июле 2022 года обратился в микологическую клинику НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашина с жалобами на значительное снижение остроты зрения левого глаза, затрудненное носовое дыхание, отделяемое из носа гнойного характера с прожилками крови, периодически интенсивные головные боли.

Из анамнеза известно, что пациент длительно наблюдался с диагнозом «хронический гломерулонефрит» с исходом в ХБП С5 (δ), корригируемую хроническим гемодиализом. В 2010 году произведена первая трансплантация почки. Однако в течение 1-го года после трансплантации возникло острое Т-клеточное отторжение трансплантата, которое было купировано проведением пульс-терапии ГКС, а в 2017 г. (через 6 лет после аллотрансплантации почки) – гуморальное отторжение. К 2019 году диагностирован рецидив тХПН в трансплантате. В апреле 2021 года выполнена нефрэктомия почечного трансплантата. В июне 2021 года – повторная аллотрансплантация трупной почки. Пациент получал стандартную поддерживающую иммуносупрессивную терапию для профилактики отторжения почечного трансплантата (такролимус, метилпреднизолон, миофеноловая кислота). В феврале 2022 года перенес НКВИ средней степени тяжести, осложненную вирусной пневмонией. Находился на стационарном лечении. Получал вы-

сокие дозы глюкокортикоидов, противовирусные препараты, антибиотики широкого спектра действия, дезинтоксикационную и кислородотерапию. В клинических анализах крови регистрировали лимфоцитопению. Пациент был выписан на амбулаторное лечение. После выписки из стационара появились интенсивные головные боли, снижение остроты зрения, затруднение носового дыхания. Обратился к офтальмологу, было рекомендовано выполнить компьютерную томографию головного мозга. По результатам КТ головного мозга диагностирован остеонекроз верхней челюсти. Пациент обратился к ЛОР-врачу по месту жительства – диагностирован некротический этмоидит и полисинусит. В марте 2022 года выполнена эндоскопическая полисинусотомия слева с декомпрессией левой орбиты. По результатам посевов содержимого ВЧП слева выделены бактерии и проведен курс антибактериальной терапии. По данным гистологического исследования – остеонекроз, признаки хронического воспаления. Временно состояние пациента улучшилось: уменьшилась интенсивность и длительность головных болей, восстановилось носовое дыхание.

Однако через месяц самочувствие пациента вновь стало ухудшаться: появилось гнойное отделяемое из носа с темными включениями, резко снизилась острота зрения на левый глаз до полной слепоты. По данным МРТ от апреля 2022: МР-картина патологической инфильтрации с максимальными изменениями в ретроорбитальной клетчатке, с вовлечением медиальной и верхней прямой мышц глаза, левого зрительного нерва, вероятной деструкцией медиальной стенки орбиты и поражением прилежащих ячеек решетчатого лабиринта с распространением на область верхней глазничной щели, левый кавернозный синус и пространство Меккеля. Многочисленные очаговые изменения в белом веществе мозга больших полушарий, вероятно, сосудистого генеза, очаг в паравентрикулярных отделах червя мозжечка, сохраняется отсутствие контрастирования симовидного синуса (последствия тромбоза), признаки отека слизистой околоносовых пазух (решетчатого лабиринта, нижних отделов лобной пазухи и ВЧП слева, состояние после полисинусотомии слева (рис. 4).

В июне 2022 года находился на стационарном лечении в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Были выполнены резекция верхней челюсти слева с одномоментной костной пластикой, ревизия левой орбиты и носовой полости. По данным микробиологического исследования гистологических препаратов выявлен мицелий грибов *Micorales spp.*, в связи с чем пациент обратился в микологическую клинику. В микологической клинике подтвержден диагноз «мукормикоз с поражением придаточных пазух носа с костной деструкцией (B46.1) с вовлечением ретробульбарной клетчатки, деструктивными

изменениями медиальной стенки левой глазницы и ячеек решетчатого лабиринта слева». С учетом наличия патологии почек рекомендовано лечение изавуконазолом, повторная санация околоносовых пазух, коррекция иммуносупрессии (отмена ГКС), КТ и МРТ ОНП и головного мозга, динамика 1 раз в месяц. Контрольные посевы отделяемого из носа и аспиранта из околоносовых пазух были отрицательными. После проведенного лечения на контрольных КТ и МРТ зафиксирована ремиссия мукормикоза. Общая продолжительность лечения мукормикоза – 12 недель. Пациент находится под амбулаторным наблюдением в микологической клинике.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти пациентов в течение 1 года после трансплантации органов (около 35%). Кроме того, они становятся причиной нарушения работы

трансплантированного органа или его отторжения [4, 14, 15].

Микромицеты являются условно-патогенными микроорганизмами, которые могут вызывать инвазивное заболевание у пациентов в критическом состоянии в результате сочетания нескольких предрасполагающих факторов.

Согласно данным Livio Pagano et al., реципиентов трансплантатов легких, сердца и печени относят к группе с высокой степенью риска развития инвазивных микозов, в то время как реципиентов трансплантатов почки – к группе меньшего риска развития микотической инфекции (табл.) [16].

Опубликованные данные о частоте заболеваемости мукормикозом у реципиентов внутренних органов колеблются от 0,4 до 16,0% в зависимости от вида трансплантации и региона [16]. В более ранних исследованиях общая частота встречаемости составила 0,2–2%, 0–2%, 0–3% и 0–3% у реципиентов

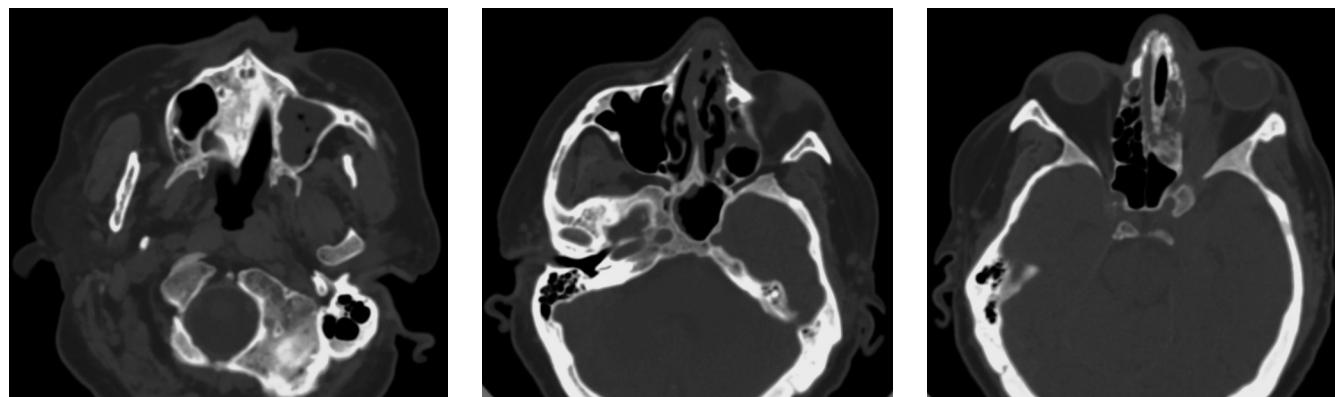


Рис. 4. МРТ околоносовых пазух от 29.04.2022 г. Воспалительные изменения околоносовых пазух носа, наиболее выраженные в верхнечелюстной пазухе слева, вероятной деструкцией медиальной стенки орбиты и поражением прилежащих ячеек решетчатого лабиринта с распространением на область верхней глазничной щели, левый кавернозный синус

Fig. 4. MRI of the paranasal sinuses dated April 29, 2022. Inflammatory changes in the paranasal sinuses are most pronounced in the maxillary sinus on the left, with probable destruction of the medial wall of the orbit and lesion of the adjacent cells of the ethmoid labyrinth, spreading to the area of the superior orbital fissure, left cavernous sinus

Таблица

Категории степени риска развития инвазивных грибковых заболеваний в соответствии с показателями заболеваемости и смертности

Categories of the degree of risk of developing invasive fungal diseases in accordance with morbidity and mortality

Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Авто-ТГСК Лимфома Ходжкина Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМЛ и Ph- заболевания) Солидный рак Миеломная болезнь Трансплантация почки Хронические иммунологические заболевания Системная красная волчанка	Острый лимфобластный лейкоз Хронический лимфоцитарный лейкоз Лимфома ХОБЛ СПИД Миелодиспластические синдромы	Острый миелоидный лейкоз (прежде всего при первой индукции) Аллогенная ТГСК (особенно при использовании пуповинной крови) Трансплантация сердца, легких, печени

трансплантата почки, печени, сердца и легких соответственно. Проспективное многоцентровое исследование TRANSNET показало, что 12-месячная кумулятивная заболеваемость мукормикозом составила 0,07% у реципиентов трансплантатов внутренних органов, при этом мукормикоз составляет 2% от всех инвазивных грибковых инфекций [17]. Almyroudis et al. сообщили о 10 случаях ТВО-ассоциированного мукормикоза в своем учреждении и рассмотрели 106 других случаев в англоязычной литературе с 1970-го по 2002 год. В данном исследовании трансплантированными органами были почки (n = 73), сердце (n = 16), легкие (n = 4), сердце и легкие (n = 2), печень (n = 19), а также почки и поджелудочная железа (n = 2) [18]. В то же время ряд исследователей показали, что в некоторых странах отмечаются более высокие показатели мукормикоза – от 3 до 10%, что связано с большим числом иммуноскомпрометированных пациентов [19]. Michael Osseis et al., анализируя развитие мукормикоза у реципиентов трансплантатов печени, пришли к выводу, что частота инфекции у данной когорты больных составляет 0,4%, при этом летальность 31–43% [20]. В обзоре B. Rammaert показано, что 24% больных с мукормикозом составили реципиенты трансплантатов органов [21]. В этой публикации демонстрируется, что мукормикоз может развиваться как внутрибольничная инфекция, связанная с трансплантатом как с источником инфекции [21], о чем свидетельствовало начало клинической симптоматики заболевания непосредственно после хирургического вмешательства.

Мукормикоз относят к поздним посттрансплантационным осложнениям [4]. Наиболее часто инфекция развивается в период от 6 недель до 12 месяцев после трансплантации (в среднем через 5–6 месяцев) [15].

Основными факторами риска развития мукормикоза у пациентов после трансплантации являются РТПХ, применение глюкокортикоидов (ГКС), почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет и предшествующее применение вориконазола и/или эхинокандинов [15, 20, 21]. Интересно, что использование таクロлимуса было связано со снижением риска развития мукормикоза у реципиентов солидных органов, хотя обычно они являются мощными иммунодепрессантами [22]. Доказана роль кальциневрина в патогенезе инвазивного кандидоза и аспергиллеза, но его точная роль в патогенезе мукормикоза полностью не выяснена [22–24]. Было обнаружено, что ингибиторы кальциневрина и противогрибковые средства (амфотерицин В) обладают синергическим или аддитивным действием против *Mucorales spp.* [22]. Другим важным фактором риска развития мукормикоза является повышение свободного железа в кровотоке [25], что наиболее актуально у реципиентов трансплантатов печени [20].

Наиболее частыми клиническими проявлениями мукормикоза являются микотическая пневмония

[13–56%], рино-орбитальный мукормикоз (26–87%) и поражение кожи (22–13%) [14, 17, 18, 26, 27]. Очаговое поражение ЦНС развивается у 2–5% больных [14, 28]. Распространенный мукормикоз может развиваться у 26% реципиентов трансплантатов солидных органов, наиболее часто у реципиентов трансплантатов печени [20].

Клинические проявления мукормикоза неспецифичны и зависят от пути проникновения мукормикетов в организм пациента. Так, ингалирование спор приводит к микотическому синуситу или микотической пневмонии. При поступлении спор в ЖКТ с пищевой может развиться некротический колит, иллит [6]. Внедрение спор в мягкие ткани при травмах, мацерациях, перевязках приводит к локальному кожному процессу. Инфекция может распространяться на рядом расположенные ткани и органы, если не проводить своевременное этиотропное лечение. Возможна диссеминация с током крови [6, 7, 11].

Течение мукормикоза околоносовых пазух схоже с бактериальным синуситом или воспалением паро-орбитальной клетчатки. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на головные боли, парестезии, боли над областью соответствующей пазухи, часто иррадиирующие по ходу тройничного или лицевого нерва, позже появляется отделяемое из носовых ходов с прожилками крови. Нарастает отек и гиперемия слизистых, кожи и мягких тканей лица [6, 14]. Также пациентов беспокоят боли в глазном яблоке и нарушение чувствительности кожи. Прогрессирует снижение остроты зрения в результате вовлечения в инфекционный процесс глазного нерва или поражения артериол, что в итоге приводит к слепоте и/или инфаркту сетчатки [10, 14, 19]. При осмотре обнаруживают язвенный дефект слизистой носа или пазухи с очагом некроза и зоной перифокального воспаления. Зона некроза ежедневно увеличивается, формируя «черный струп» [6, 10]. При этом лихорадки может не быть: только у 50% пациентов отмечают повышение температуры тела [14, 18]. Далее инфекция может распространяться в центральную нервную систему. Первым признаком проникновения инфекции через твердую мозговую оболочку в головной мозг может быть носовое кровотечение [6].

Клинические проявления мукормикоза легких также требуют дифференциально диагностического подхода для уточнения генеза заболевания. У пациентов часто отмечают высокую температуру (38–70%), постоянный кашель (50–61%), боль в груди (22–37%), одышку (19–34%) и кровохарканье (16–28%). Повышение температуры тела у пациентов с нейтропенией и реципиентов трансплантатов органов, получающих иммуносупрессивную терапию, может отсутствовать (10–15%) [6].

Мукормикоз кожи и мягких тканей проявляется в виде плотных инфильтратов с измененной над ними кожей от ярко-красного до пурпурного цвета. Позже

формируются язвенные дефекты с эритематозным ореолом или подкожные узелки, в дальнейшем сливающиеся и образующие зоны некроза («черный струп») [6, 8].

Мукормикоз желудочно-кишечного тракта наиболее часто проявляется болевым синдромом разной интенсивности, вздутие живота и другие диспептические проявления (тошнота, рвота), может определяться кровь в стуле. При проведении лапаротомии (с лечебной или диагностической целью) обнаруживают некроз тканей кишки, внутрибрюшинные абсцессы, явления перитонита [6, 9, 14].

Диссеминированный мукормикоз наиболее часто развивается у реципиентов трансплантатов печени и проявляется продолжительными подъемами температуры тела выше 38,5 °C, симптомами вторичного поражения органов, где формируются очаги диссеминации и дальнейшего развития признаков полигранной недостаточности [6, 28].

Диагностика мукормикоза должна быть незамедлительной, однако этому препятствует неспецифичность клинических и рентгенографических признаков.

Прежде всего необходимо исключить мукормикоз у реципиентов внутренних органов с атипично протекающим синуситом, пневмонией или лихорадкой неясного генеза. Диагностика основана на использовании радиологических, инструментальных методов обследования и выявлении возбудителя в материале из очагов поражения.

Основным радиологическим методом диагностики является компьютерная томография в режиме высокого разрешения. Наиболее частыми радиологическими признаками поражения ткани легкого грибами являются обширное поражение легочной ткани (вовлечение нескольких сегментов, доли легкого), субплевральные очаги, плевриты, симптом «кореола», симптом «полумесяца» или «обратного ореола» [6, 11, 14, 18]. К неспецифическим признакам можно отнести очаги с нечеткими контурами, альвеолярную инфильтрацию, изменения по типу матового стекла. Эти симптомы описаны более чем у 50% больных, они не являются патогномоничными, так как описаны и при других микотических поражениях легочной ткани. При исследовании околоносовых пазух методом КТ наиболее часто визуализируется участок поражения по типу зоны наполнения или дефицита тканей. При прогрессировании процесса определяют зону деструкции костной ткани. МРТ используют в том случае, если есть подозрение на поражение ЦНС. При этом чаще выявляют единичные или множественные абсцессы, с перифокальной зоной отека [6, 11, 14, 18, 28, 29]. Серологическая диагностика для мукормикоза не разработана.

Основными методами диагностики мукормикоза являются микологические (микроскопия, посев, гистологическое исследование) материала из очага

поражения [6, 14, 26, 30]. Проводят микроскопию как нативных, так и окрашенных препаратов. Наиболее часто мазок окрашивают калькофлуором белым. Окрашенный препарат микроскопируют с использованием иммерсионной системы микроскопа ($\times 900$, окуляр $\times 10$, объектив $\times 90$). При этом выявляют характерный широкий (10–50 мкм) несептированный или редкосептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом. Однако в связи с низкой диагностической значимостью микроскопии и посева аспицата из носа, мокроты и БАЛ нередко необходимо проведение биопсии и посева образцов тканей из очага. Посев производят в двух повторениях, учитывая различные температурные режимы выращивания мицелиальных грибов (37 °C и 28 °C), всегда в три точки в центре чашки. Время инкубации 10–14 суток. При гистологическом исследовании материала обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты, воспалительную инфильтрацию. Мукомицеты в тканях относительно хорошо окрашиваются гематоксилином и эозином, однако достаточно часто требуются дополнительные окраски, например, PAS-метод или импрегнация серебром по Гомори–Грокотту [6, 11].

По данным исследователей, выделяют возбудителя в культуре у 34–92% пациентов. Наиболее частыми возбудителями мукормикоза являются: *Rhizopus spp.* (66–35%) и *Mucor spp.* (37%), *Lichtheimia spp.* (13%) [14, 31].

Летальность больных мукормикозом, не получавших системной антимикотической терапии, достигает 100%. В настоящее время для лечения мукормикоза используют следующие группы антимикотиков: полиены (липосомальный или липидный амфотерицин В), триазолы (позаконазол, изавуконазол). В качестве стартовой терапии рекомендовано введение липосомального или липидного комплекса амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сут (АП), при поражении ЦНС – 10 мг/кг/сут. Использование позаконазола и изавуконазола в качестве препарата стартовой терапии менее эффективно. Тем не менее возможно их использование в виде инфузионных растворов при развитии нефротоксичности. Амфотерицина В дезоксихолат в настоящее время не рекомендуют к использованию [11]. Общая летальность у пациентов с мукормикозом, получавших амфотерицина В дезоксихолат, варьировала от 39 до 57% [28]. Анализ случаев мукормикоза у реципиентов трансплантатов органов подтвердил эффективность терапии у 72% и 69% при использовании липидного комплекса и липосомального амфотерицина В в качестве стартовой терапии [28]. Оценку эффекта антифунгальной терапии следует проводить на 4–7-е сутки. Проводят дополнительное КТ- или МРТ-исследование для визуализации очага воспаления, а также биохимические тесты для оценки активности воспалительного синдрома. При неэффективности начального лечения применяют препараты другой группы антимикотиков

или комбинации препаратов с разными механизмами действия, например, липосомального амфотерицина В и каспофунгина, липидного амфотерицина В и позаконазола [6, 11].

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, регресса радиологических признаков, а также завершения периода иммуносупрессии. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 30–45 дней, достижения полной ремиссии – до 180 дней. Обычно антифунгальную терапию продолжают не менее 3 месяцев. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией, например, при РТПХ у реципиентов органов, необходимо более длительное лечение или назначение вторичной антимикотической профилактики [6, 11].

Стратегии ведения больных мукоцикозом включает коррекцию факторов риска (выведение из кетоацидоза, отмена приема иммуносупрессивных препаратов, восстановление уровня лейкоцитов в периферической крови и т. д.), а также применение хирургического вмешательства – удаление пораженных тканей (некрэктомия, резекция доли легкого, пульмонэктомия, гайморотомия, резекция кишечника и т. д.), в сочетании с антимикотической терапией таргетными препаратами – уровень доказательности (АII) [6, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукоцикоз составляет 2–8% инвазивных грибковых инфекций у реципиентов трансплантатов солидных органов. Общая смертность достигает 38–48% у данной когорты больных. С учетом увеличения числа иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации солидных органов, наличия факторов риска развития системных мицозов врачам-трансплантологам следует своевременно выполнять алгоритм диагностического поиска и определять стратегию лечения мукоцикоза совместно с врачом-микологом. Микологическая настороженность врачей, проведение ранней биопсии и назначение таргетной антимикотической терапии в сочетании с хирургическим лечением оптимизируют прогноз заболевания и позволяют сохранить жизнь пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Голье 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. Gauquier 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. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
- Статистика [НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России]. Ресурс в сети Internet (transpl.ru). Statistics [Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs]. Resource on the Internet (transpl.ru).
- Kajdas AA, Szostak-Węgierek D, Dąbrowska-Bender M, Normann AK, Søndergaard Linde D. Immunosuppressive Therapy and Nutritional Status of Patients after Kidney Transplantation: A Protocol for a Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Nov 6; 12 (21): 6955. doi: 10.3390/jcm12216955.
- Хостелиди СН. Инвазивные мицозы у реципиентов трансплантатов внутренних органов (обзор литературы). Проблемы медицинской микологии. 2023; 25 (4): 3–14. Khostelidi SN. Invasive mycoses in recipients of solid organ transplants (literature review). *Problems in Medical Mycology*. 2023; 25 (4): 3–14. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2023-4-3-14.
- Перечень редких (орфанных) заболеваний. Ресурс в сети Internet [minzdrav.gov.ru]. List of rare (orphan) diseases [minzdrav.gov.ru]. Resource on the Internet.
- Хостелиди СН. Тяжелые грибковые инфекции, вызванные редкими возбудителями: дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2023; 314. Khostelidi SN. Severe fungal infections caused by rare pathogens: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg, 2023; 314.
- Özbek L, Topçu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydin S et al. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Jun; 29 (6): 722–731. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.008.
- Skiada A, Drogari-Apiranthitou M, Pavleas I, Daikou E, Petrikos G. Global Cutaneous Mucormycosis: A Systematic Review. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8 (2): 194. doi: 10.3390/jof8020194.
- Хостелиди СН, Шадрикова ОВ, Борзова ЮВ, Десятик ЕА, Николаева НГ, Богомолова ТС и др. Клинико-лабораторные особенности мукоцикоза у взрослых. Проблемы медицинской микологии. 2020; 22 (2): 22–28. Khostelidi SN, Shadrivova OV, Borzova UV, Desyatik EA, Nicolaeva NG, Bogomolova TS et al. Clinical and laboratory features of mucormycosis in adults. *Problems in Medical Mycology*. 2020; 22 (2): 22–28. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2020-2-22-28.
- Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi (Basel)*. 2020 Nov 2; 6 (4): 265. doi: 10.3390/jof6040265. PMID: 33147877; PMCID: PMC7711598.
- Cornely OA, Alastrauey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education

- and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19 (12): e405–e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10, 08.02.2021. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 10, 02/08/2021. <https://static-0.menzdrav.gov.ru>.
 13. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 1367–1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
 14. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (11): 1–8. <https://doi.org/10.1093/cid/cis195>.
 15. Senoner T, Breitkopf R, Treml B, Rajsic S. Invasive Fungal Infections after Liver Transplantation. *J Clin Med.* 2023 Apr 30; 12 (9): 3238. doi: 10.3390/jcm12093238.
 16. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blillevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66 (1): i5–i14. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq437>.
 17. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR et al. Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct; 17 (10): 1855–1864. doi: 10.3201/eid1710.110087. PMID: 22000355; PMCID: PMC3311117.
 18. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant.* 2006; 6 (10): 2365–2374. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01496.x.
 19. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M et al. A Global Analysis of Mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (1): S35–S43. <https://doi.org/10.1093/cid/cir880>.
 20. Osseis M, Lim C, Salloum C, Azoulay D. Mucormycosis in liver transplantation recipients a systematic review. *Surgery Open Digestive Advance.* 2023; 10 (11): 100088. <https://doi.org/10.1016/j.soda.2023.100088>.
 21. Rammaert B, Lanternier F, Zahar JR, Dannaoui E, Bougnoux ME, Lecuit M, Lortholary O. Healthcare-associated mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (1): S44–S54. doi: 10.1093/cid/cir867. PMID: 22247444.
 22. Dannaoui E, Schwarz P, Lortholary O. *In vitro* interactions between antifungals and immunosuppressive drugs against zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (8): 3549–3551. doi: 10.1128/AAC.00184-09. PMID: 19451295; PMCID: PMC2715618.
 23. Barchiesi F, Mazzocato S, Mazzanti S, Gesuita R, Skrami E, Fiorentini A, Singh N. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: Epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. *Liver Transpl.* 2015; 21 (2): 204–212. doi: 10.1002/lt.24032. PMID: 25348192.
 24. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Alexander B, Brumble L, Freifeld A et al. The epidemiology and outcomes of invasive Candida infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANS-NET). *Transpl Infect Dis.* 2016; 18 (6): 921–931. doi: 10.1111/tid.12613. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
 25. Mahalmani V, Sarma P, Prakash A, Medhi B. Role of Iron Chelators in Mucormycosis. *Indian J Pharmacol.* 2021 Jul-Aug; 53 (4): 261–263. doi: 10.4103/ijp.ijp_604_21. PMID: 34414902; PMCID: PMC8411966.
 26. Husain S, Sole A, Alexander BD et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 261–282. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
 27. Alameer R, Nguyen M, Samanta P. Invasive Fungal Infections Associated with COVID-19 Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2022; 22 (3): 645. doi: covidwho-2063410.
 28. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis.* 2009; 200 (6): 1002–1011. doi: 10.1086/605445. PMID: 19659439.
 29. Varotto A, Orsatti G, Crimì F, Cecchin D, Toffolutti T, Zucchetta P, Stramare R. Radiological Assessment of Paediatric Fungal Infections: A Pictorial Review with Focus on PET/MRI. *In vivo.* 2019; 33 (6): 1727–1735. <https://doi.org/10.21873/invivo.11663>.
 30. Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (7): 27–48. doi: 10.1111/1469-0991.12660. PMID: 24810152.
 31. Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010; 90 (1): 85–92. doi: 10.1097/tp.0b013e3181dde8fc. PMID: 20626095.

Статья поступила в редакцию 09.02.2024 г.
The article was submitted to the journal on 09.02.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-66-71

СТРЕМИТЕЛЬНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ HBV-РЕПЛИКАЦИИ ПЕРЕД РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ С HDV-СУПЕРИНФЕКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У.Р. Салимов¹, П. Балачандрен², Д.Б. Туляганов¹, М.Р. Рузибакиева³, Ф.А. Хаджибаев¹,
Х.Э. Анваров¹

¹ Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент,
Республика Узбекистан

² Азиатский институт гастроэнтерологии, Гачибоули Хайдарабад, Телангана, Индия

³ Институт иммунологии и геномики человека, Ташкент, Республика Узбекистан

Хроническая HBV-инфекция является одной из главных проблем современной трансплантологии и трансплант-гепатологии, нередко приводящей к потенциально фатальным осложнениям. Единственным радикальным лечением цирроза печени HBV-этиологии является трансплантация печени. Однако рецидив HBV после трансплантации может поставить под угрозу выживаемость как реципиента, так и трансплантата. В этой связи все HBsAg-положительные реципиенты должны получать профилактическую терапию аналогами нуклеот(з)идов с или без HBIG, независимо от статуса HBeAg и уровня ДНК HBV до трансплантации. Однако терапия HBIG обладает целым рядом недостатков, а аналоги нуклеот(з)идов не подавляют репликацию супер- и коинфекции. К тому же нет унифицированного понимания временных границ достижения вирусологического ответа. В нашем клиническом наблюдении мы сообщаем о стремительной супрессии (5 дней) высокой HBV (560 000 копий/мл) вирусной нагрузки у пациентки, страдающей циррозом печени HBV-, HDV-этиологии, оперированной с положительным HBeAg на момент трансплантации. В нашем исследовании применение стандартной терапии тенофовира дисопроксила фумаратом позволило снизить титр вирусной нагрузки HBV до неопределемых значений. В свою очередь, учитывая положительный HBeAg на момент трансплантации, в раннем посттрансплантационном периоде был отмечен рецидив HBV-инфекции, которую удалось ликвидировать без применения HBIG-терапии. Применение тенофовира диспороксила фумарата позволяет планировать проведение трансплантации пациентам с положительной репликацией и большой вирусной нагрузкой, избегая применения HBIG, на фоне ограниченного времени ожидания трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, гепатит B, гепатит D, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид, аналоги нуклеот(з)идов.

RAPID SUPPRESSION OF HBV REPLICATION BEFORE LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH HDV SUPERINFECTION. CLINICAL CASE REPORT

У.Р. Salimov¹, P. Balachandran², D.B. Tulyaganov¹, M.R. Ruzibakieva³, F.A. Khadjibaev¹,
K.E. Anvarov¹

¹ Republican Research Center for Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

² Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

³ Institute of Immunology and Human Genomics, Tashkent, Uzbekistan

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is one of the main problems of modern transplantology and transplant hepatology, often leading to potentially fatal complications. The only definitive treatment for HBV-related cirrhosis

Для корреспонденции: Салимов Умид Равшанович. Адрес: Республика Узбекистан, 100081, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 5. Телефон: 998900105420. E-mail: ussalimov@gmail.com

Corresponding author: Umid Salimov. Address: 2, Kichik Xalqa Yoli str., Tashkent, 100081, Uzbekistan.
Phone: 998900105420. E-mail: ussalimov@gmail.com

is liver transplantation. However, recurrence of HBV after transplantation may jeopardize both recipient and graft survival. Therefore, all HBsAg-positive recipients should receive prophylactic therapy with nucleos(t)ide analogues with or without hepatitis B immune globulin (HBIG), regardless of the hepatitis B e-antigen (HBeAg) status and HBV DNA level before transplantation. However, HBIG therapy has a number of disadvantages, and nucleos(t)ide analogues do not inhibit replication of super and co-infection. In addition, there is no unified understanding of the time limits for achieving a virologic response. In our clinical case, we report a rapid suppression (5 days) of high HBV (560,000 copies/mL) viral load in a patient suffering from HBV- and HDV-related cirrhosis, who was operated on with positive HBeAg at the time of transplantation. In our study, the use of standard therapy tenofovir disoproxil fumarate reduced the HBV viral load titer to undetectable values. In turn, given the positive HBeAg at the time of transplantation, HBV infection recurred in the early post-transplant period, which was eliminated without the use of HBIG therapy. The use of tenofovir disoproxil fumarate makes it possible to plan transplantation for patients with positive replication and high viral load, avoiding the use of HBIG, against the background of limited liver transplant wait time.

Keywords: *liver transplantation, hepatitis B, hepatitis D, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide, nucleos(t)ide analogues.*

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая HBV-инфекция является одной из главных проблем современной трансплантологии и трансплант-гепатологии, нередко приводящей к потенциально фатальным осложнениям, среди которых цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак. Единственным радикальным лечением указанных осложнений является трансплантация печени (ТП). Однако рецидив HBV-инфекции после ТП может поставить под угрозу выживаемость как реципиента, так и трансплантата, существенно ухудшая результаты лечения [1]. К тому же HBV представляет собой необходимый базис для заражения вирусным гепатитом дельта (HDV), присоединение которого еще более усугубляет прогноз течения хронического прогрессирующего заболевания печени, снижая общую выживаемость и сокращая сроки без трансплантационной выживаемости.

Согласно последнему интернациональному анализу, проведенному в рамках Global Disease Burden и опубликованному в *Journal of Hepatology*, 296 миллионов (228–423 миллиона) человек живет с хронической HBV-инфекцией. При этом, несмотря на доступность противовирусных препаратов, ни одна страна еще не находится на пути к ликвидации HBV-инфекции к 2030 году, как это было намечено ВОЗ и EASL. Еще больше омрачает сатистику распространенность HDV-инфекции, оцениваемой в 12 миллионов человек (8,7–18,7) [2].

В свою очередь, несмотря на многочисленные исследования и фармакологические разработки, нацеленные на снижение заболеваемости HBV- и HDV-инфекции, включая презентацию булевертида, который должен был стать «препаратором спасения», заболеваемость HBV-инфекцией остается высокой, а булевертид так и не получил одобрения FDA [3]. Таким образом, на сегодняшний день мы имеем только две одобренные к использованию группы препаратов, к которым относятся аналоги нуклеот(з)идов (АН) и

пегилированный интерферон [4]. В то же время обе эти фармакологические группы обладают недостатками и ограничениями, а ТП по-прежнему остается единственным радикальным методом лечения пациентов с развивающимся циррозом печени.

Наличие определяемого в крови HBV и/или позитивного HBeAg до ТП является независимым фактором риска рецидива HBV-инфекции после ТП. К тому же сопутствующая HDV-инфекция и низкий комплаенс пациента являются дополнительными факторами риска рецидива HBV [1]. В этой связи предтрансплантационная эрадикация HBV-инфекции является всеобще признанной мерой, нацеленной на снижение частоты посттрансплантационных осложнений. К тому же, согласно последним клиническим рекомендациям, все HBsAg-положительные реципиенты должны получать профилактическую терапию АН с или без HBIG, независимо от статуса HBeAg и уровня ДНК HBV до трансплантации [5]. Однако, как уже было отмечено, терапия HBIG обладает целым рядом недостатков, к тому же унифицированного понимания временных границ достижения вирусологического ответа нет, а результаты достижения сероконверсии и отрицательной ПЦР существенно разнятся. Так, по данным P. Marcellin et al., опубликованным в *New England Journal of Medicine*, в результате применения тенофовира дезопроксила фумарата (TDF) на 48-й неделе показатели снижения HBV составили 76% и 93% у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов соответственно [6]. В свою очередь, результаты III фазы, двойного слепого РКИ NCT01940471, сравнивающего эффективность TDF и TAF, опубликованные в *The Lancet*, показали, что HBV-супрессия на 48-й неделе была достигнута у 64% HBeAg-позитивных пациентов. При этом в анализ были включены только пациенты с вирусной нагрузкой >112 000 копий/мл [7].

В нашем клиническом случае мы сообщаем о стремительной супрессии (5 дней) высокой HBV

вирусной нагрузки у пациентки с положительными ПЦР-титрами HBV (560 000 копий/мл), HDV (9500 копий/мл) и положительным HBeAg на момент трансплантации.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 38 лет впервые обратилась в отделение трансплантации печени в январе 2023 года. Диагноз во время поступления: цирроз печени вследствие HBV-отрицательной, HDV-положительной инфекции. Чайлд–Туркотт–Пью класс A (6 баллов). MELD 7. Без клинически значимой портальной гипертензии. Крупный естественный сплено-рениальный шунт ($\approx 2,5$ см). Сplenomegalia. Биохимия крови: общий билирубин 25 мкмоль/л (норма: 3,4–20 мкмоль/л); АСТ 45 МЕ/л (норма: 1–40 МЕ/л); АЛТ 57 МЕ/л (норма: 1–40 МЕ/л); альбумин 33 г/л (норма: 35–55 г/л); ЩФ 135 МЕ/л (норма: 44–146 МЕ/л); ГГТ 48 МЕ/л (норма: 0–30 МЕ/л). Серология: положительный HBsAg и antiHDVAg. ПЦР HBV (количественный, качественный анализ) отрицательно. HBeAg отрицательный. ПЦР HDV: 12 000 копий/мл. В течение последних двух лет пациентка принимала TDF 300 мг 1 р/д. Учитывая компенсацию процесса, пациентке было рекомендовано амбулаторное наблюдение. Спустя 6 месяцев наблюдения было отме-

чено несколько эпизодов декомпенсации печеночной функции, проявлявшихся снижением альбумина до 28 г/л, повышением общего билирубина сыворотки до 37,7 мкмоль/л, образованием асцита (табл. 1). В связи с прогрессией заболевания и переходом в субкомпенсированную стадию заболевания (Чайлд–Туркотт–Пью класс B – 7 баллов), MELD 3,0–15, ей было рекомендовано проведение родственной трансплантации печени.

В ходе обследования был выявлен рецидив HBV-инфекции: HBV – 560 000 копий/мл; HBeAg положительный. ПЦР HDV 9500 копий/мл. Была выявлена и подтверждена самостоятельная отмена приема TDF. Учитывая известную высокую противовирусную эффективность TDF, высокий барьер к устойчивости HBV [8], прием TDF 300 мг 1 р/д был возобновлен. Повторная ПЦР крови была получена через 5 дней, показавшая более чем 1000-кратное снижение вирусной нагрузки – менее 500 копий/мл. Следующий ПЦР-тест, проведенный через 10 дней от начала приема TDF, показал отсутствие определяемой HBV-инфекции по количественному и качественному анализам. Однако HBeAg пациентки оставался положительным (табл. 2). Учитывая последние опубликованные клинические протоколы, допускающие проведение трансплантации печени

Таблица 1

Предтрансплантационные характеристики реципиента Recipient pre-transplant characteristics

Характеристики реципиента							
Возраст, лет	Вес (кг)	Рост (см)	ИМТ	Группа крови	GRWR	HBV (коп./мл)	HDV (коп./мл)
38	56	160	21	0(I) Rh ⁺	1,1	560 000	89 000
Лабораторные показатели							
Коагуляция				Биохимические показатели			
Параметры	Результат	Реф. значения	ЕД	Параметры	Результат	Реф. значения	ЕД
ПТВ	47,2	70–120	%	Общий белок	59	65–85	г/л
МНО	1,37	0,9–1,3	ед.	Альбумин	28	35–55	г/л
АЧТВ	43,8	26–31	сек.	Глюкоза	4,8	3,2–6,1	ммоль/л
Фибриноген	1,5	1,8–3,5	г/л	Мочевина	4	2,5–8,3	мкмоль/л
Липидный профиль				Креатинин	70	62–115	мкмоль/л
Параметры	Результат	Реф. значения	ЕД	Общий билирубин	37,7	3,4–20,5	мкмоль/л
Холестерол	3,3	<5,2	ммоль/л	Прямой билирубин	14,2	1,7–17,1	мкмоль/л
Триглицериды	0,8	<2,28	ммоль/л	АЛТ	62	<42	МЕ/л
ЛПНП	1,05	<3,3	ммоль/л	АСТ	81	<37	МЕ/л
ЛПВП	1,55	1,03–1,55	ммоль/л	ЩФ	158	<270	МЕ/л
Общий анализ крови				ГГТ	29	6,1–42	МЕ/л
Параметры	Результат	Реф. значения	ЕД	K	4,3	3,6–5,4	
HB	14	11,7–15,5	г/дл	Na	137	135–150	
WBC	2,78	4,1–10	$\times 10^9/\text{л}$	Ca ⁺	2,2	2,0–2,6	ммоль/л
RBC	4,28	3,5–5,5	$\times 10^9/\text{л}$	Mg	1,1	0,7–1,2	ммоль/л
PLT	150	180–320	$\times 10^9/\text{л}$	СРБ	1,5	0–5	ед./л
MCV	97	81–100		ЛДГ	221	81–234	ед./л
				α -Амилаза	59	25–125	ед./л

пациентам, положительным по HBeAg, пациентке была проведена родственная ТП.

Трансплантация. Донором стала 38-летняя родная сестра пациентки с отрицательными вирусологическими и серологическими показателями HBV на момент ТП. В соответствии с местным протоколом, а также рекомендациями недавних пуб-

ликаций профилактика HBIG не проводилась. Протокол иммуносупрессии: метилпреднизолон внутривенно 1000 мг, во время операции, с последующим переводом в посттрансплантационном периоде на пероральную форму и сохранением дозировки 20 мг в день; таб. таクロлимус в дозе 1,0 мг 1 р/д, начиная со 2-го дня после операции, с последующим увеличением

Таблица 2

Динамические вирусологические и серологические показатели
Dynamic virological and serological indicators

Предтрансплантационная оценка (за 17 дней до ТП)				На момент ТП			
Вирусология				Вирусология			
Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения	Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения
HBV (колич.)	560 000	отрица-тельно	копий/мл	HBV (колич.)	отрица-тельно	отрица-тельно	копий/мл
HBV (кач.)	положи-тельно	отрица-тельно		HBV (кач.)	отрица-тельно	отрица-тельно	
HDV (колич.)	9500	отрица-тельно	копий/мл	HDV (колич.)	отрица-тельно	отрица-тельно	копий/мл
HDV (кач.)	положи-тельно	отрица-тельно		HDV (кач.)	отрица-тельно	отрица-тельно	
Серология				Серология			
Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения	Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения
HbsAg	>100	<1		HbsAg	>100	<1	
антиHBsAg		<10	МЕ/мл	антиHBsAg	<3	<10	МЕ/мл
HbeAg	22,5	<15		HbeAg	21,3	<15	
антиHBeAg	38,6	<100		антиHBeAg	29,6	<100	
антиHBcoreAg		<100		антиHBcoreAg	>500	<100	
Посттрансплантационный день 5							
Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения				
HBV	230	отрицательно	копий/мл				
Посттрансплантационный период (10 дней после ТП)				Посттрансплантационный период (22 дня после ТП)			
Вирусология				Вирусология			
Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения	Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения
HBV (колич.)	отрица-тельно	отрица-тельно	копий/мл	HBV (колич.)	отрица-тельно	отрица-тельно	копий/мл
HBV (кач.)	отрица-тельно	отрица-тельно		HBV (кач.)	отрица-тельно	отрица-тельно	
HDV (колич.)	отрица-тельно	отрица-тельно	копий/мл	HDV (колич.)	отрица-тельно	отрица-тельно	копий/мл
HDV (кач.)	отрица-тельно	отрица-тельно		HDV (кач.)	отрица-тельно	отрица-тельно	
Серология				Серология			
Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения	Параметры	Результат	Реф. значение	Ед. измерения
HbsAg	>100	<1		HbsAg	>100	<1	
антиHBsAg		<10	МЕ/мл	антиHBsAg	<3	<10	МЕ/мл
HbeAg		<15		HbeAg	3,1	<15	
антиHBeAg		<100		антиHBeAg	10,7	<100	
антиHBcoreAg	>500	<100		антиHBcoreAg	>500	<100	

до 2,0 мг 1 р/д с сохранением уровня таクロимуса крови в пределах 8–11 нг/мл; капсулы миоферолата мофетила 250 мг 2 р/д, на 7-е сутки после операции, с последующим увеличением до 500 мг 2 р/д. Возобновление TDF per os было запланировано на 8-е сутки после ТП, однако ПЦР крови на 5-е сутки после операции показала реактивацию HBV-инфекции – 230 копий/мл. Подключен per os TDF 300 мг 1 р/д. На 13-й день после операции контрольный ПЦР (количествоенный + качественный) был отрицательным как по HBV-, так и HDV-инфекции.

Посттрансплантиционный период протекал без особенностей, пациентка благополучно выписана на 19-е сутки после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

HBV-инфекция является глобальной проблемой здравоохранения. Наиболее распространена HBV-инфекция в Западно-Тихоокеанском и Африканском регионах [9]. Несмотря на цель ВОЗ ликвидировать вирусный гепатит как проблему общественного здравоохранения к 2030 году, согласно прогнозам, ежегодная глобальная смертность от HBV-инфекции увеличится на 39% с 2015-го по 2030 год [10].

АН существенно изменили клиническое течение заболеваний печени, позволив остановить прогрессию поражения печени и предотвратить развитие декомпенсаций цирроза HBV-этиологии [11]. С другой стороны, мы по-прежнему испытываем некоторые эпидемиологические трудности в отношении глобальной диагностики HBV-инфекции, а эффективные меры, нацеленные на предотвращение инфицирования и прогрессирования заболевания, далеко не всегда используются рационально [10]. Кроме того, у пациентов с уже сформировавшимся циррозом печени единственным радикальным методом лечения по-прежнему остается ТП. Однако известно, что высокая вирусная нагрузка до трансплантации связана с высоким риском рецидива HBV после ТП. В этой связи отсутствие HBV ДНК является необходимым правилом для всех кандидатов на ТП [11].

При этом, несмотря на распространность HBV-инфекции и существующие риски потери транспланта при рецидиве HBV-инфекции, среди мировой общественности по-прежнему отсутствует единый консенсус профилактики рецидива HBV. Так, комбинированная терапия высокими дозами HBIG и АН стала стандартной в большинстве европейских центров [12, 13]. Однако применение HBIG сопряжено с рядом серьезных ограничений и недостатков, среди которых высокая стоимость, риски развития осложнений и частую ограниченную доступность. Напротив, доступность и высокая эффективность АН третьего поколения, таких как ETV, TDF и TAF, привела к формированию альтернативных стратегий профилактики рецидива HBV трансплантата, наце-

ленных на отказ от длительного применения HBIG-терапии [13]. Сегодня все больше госпиталей, в основном находящихся в странах Центральной Азии и Азиатско-Тихоокеанского региона (Индия, Китай, Япония), выступают за использование монотерапии АН как эффективного, безопасного и простого инструмента предотвращения рецидива HBV-инфекции после ТП. В то же время, несмотря на указанные сообщения, отстаивающие «мононуклеот(з)идные» доктрины, временные границы эрадикации HBV остаются не совсем ясными и сильно зависят от вирусной нагрузки, степени диффузного поражения печени, генотипа вируса и многих других факторов.

Таким образом, в настоящем наблюдении представлено сразу несколько привлекающих внимание событий. В частности, более чем 1000-кратное снижение HBV-инфекции было достигнуто за 5 дней (с 560 000 до 500 копий). Полная HBV-эрдикация была достигнута менее чем за 10 дней. На наш взгляд, дополнительные данные, объясняющие столь стремительный вирусологический ответ, могут представить результаты генотипирования описываемого HBV, однако эти исследования доступны лишь в нескольких лабораториях мира.

К тому же, несмотря на то что на предтрансплантиционном этапе достигнут устойчивый вирусологический ответ ввиду комбинированной инфекции и последующей иммуносупрессии, был отмечен рецидив HBV, однако он поддался полному контролю TDF в стандартной дозировке, без необходимости применения HBIG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение TDF позволяет планировать проведение ТП пациентам с положительной репликацией и большой вирусной нагрузкой, избегая HBIG, на фоне ограниченного времени ожидания ТП. Описываемый случай демонстрирует высокую эффективность монотерапии АН как в предтрансплантиционной профилактике рецидивов HBV, так и в его непосредственном лечении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Muhammad H, Zaffar D, Tehreem A, Peng-Sheng T, Simsek C, Gokcan H et al. HBV/HDV management after liver transplantation: Review. *J Liver Transpl.* 2021; 4: 100046. <https://doi.org/10.1016/J.LIVER.2021.100046>.
2. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023; 79 (2): 516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>.

3. Shekhtman L, Duehren S, Etzion O, Cotler SJ, Dahanri H. Hepatitis D Virus and HBsAg Dynamics in the era of new Antiviral Treatments. *Curr Gastroenterol Rep.* 2023; 25 (12): 401–412. <https://doi.org/10.1007/S11894-023-00901-9>.
4. Gharehbeglou M, Yazdani S, White K, Haeri MR, Masmouzadeh N. Atorvastatin Rapidly Reduces Hepatitis B Viral Load in Combination with Tenofovir: A Prospective Clinical Trial. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022 Jul 14; 2022: 3443813. <https://doi.org/10.1155/2022/3443813>.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560–1599. <https://doi.org/10.1002/HEP.29800>.
6. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008; 359 (23): 2442–2455. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802878>.
7. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1 (3): 185–195. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30024-3).
8. Li L, Zhou J, Li Y, Wang F, Zhang D, Wang M et al. Effectiveness and safety of tenofovir amibufenamide and its comparison with tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B: results from a retrospective real-world study. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1165990. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1165990> BIBTEX.
9. Hepatitis B n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed January 12, 2024).
10. Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug; 20 (8): 524–537. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00760-9>.
11. Battistella S, Zanetto A, Gambato M, Germani G, Senzolo M, Burra P, Russo FP. The Role of Antiviral Prophylaxis in Preventing HBV and HDV Recurrence in the Setting of Liver Transplantation. *Viruses.* 2023 Apr 23; 15 (5): 1037. <https://doi.org/10.3390/v15051037>.
12. Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, Trepo C. Report of the Monothematic EASL Conference on Liver Transplantation for Viral Hepatitis (Paris, France, January 12–14, 2006). *J Hepatol.* 2006; 45 (1): 127–143. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2006.05.001>.
13. Muthiah MD, Tan EY, Chua SHM, Huang DQY, Bonney GK, Kow AWC et al. Nucleoside analog monotherapy for prophylaxis in Hepatitis B liver transplant patients is safe and efficacious. *Hepatol Int.* 2020; 14 (1): 57–69. <https://doi.org/10.1007/S12072-019-10011-2>.

Статья поступила в редакцию 24.03.2024 г.
The article was submitted to the journal on 24.03.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-72-90

БИЛИАРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

K.O. Семаш

Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

Билиарные осложнения – наиболее частые из встречающихся осложнений после выполнения трансплантации печени. Они вносят весомый вклад в заболеваемость пациентов после трансплантации печени, и их частота, по разным источникам, составляет от 5 до 45%. К основным билиарным осложнениям после трансплантации печени относятся: стриктуры, желчные свищи и биломы, желчно-каменная болезнь, дисфункция сфинктера Одди, гемобилия, мукоселе. Факторы риска возникновения билиарных осложнений многообразны. В данном обзоре рассмотрены основные типы желчных осложнений и современные подходы к их диагностике и лечению.

Ключевые слова: трансплантация печени, билиарные осложнения.

POST-LIVER TRANSPLANT BILIARY COMPLICATIONS

K.O. Semash

National Children's Medical Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Biliary complications (BCs) are the most frequent complications following liver transplantation (LT). They are a major source of morbidity after LT. The incidence of BCs after LT is reported to range from 5% to 45%. The main post-LT biliary complications are strictures, biliary fistulas and bilomas, cholelithiasis, sphincter of Oddi dysfunction, hemobilia, and mucocele. Risk factors for biliary complications are diverse. In this article we seek to review the main types of biliary complications and modern approaches to their diagnosis and treatment.

Keywords: liver transplantation, biliary complications.

ВВЕДЕНИЕ

С момента первой операции, проведенной в 1963 году Томасом Старзлом, трансплантация печени стала стандартным методом лечения терминальных стадий заболевания печени [1]. Несмотря на дефицит донорских органов, количество ортотопических трансплантаций печени (ОТП) продолжает расти. Только в Соединенных Штатах, по данным Американского фонда печени, в 2021 году было выполнено 9234 трансплантации печени, а во всем мире – более 35 000 [2–3]. В Республике Узбекистан на настоящий момент выполнено более 40 трансплантаций печени [4].

Тем не менее с увеличением числа трансплантаций сохраняется проблема развития послеоперационных желчных осложнений у данной когорты пациентов. Билиарные осложнения – наиболее частые из встречающихся осложнений после выполнения трансплантации печени. Они вносят весомый вклад

в заболеваемость пациентов после трансплантации печени, и их частота, по разным источникам, составляет от 5 до 45% [4–6]. На фоне постоянного совершенствования хирургической техники частота билиарных осложнений после трансплантации печени снижается, но они по-прежнему остаются основным источником заболеваемости и смертности у реципиентов печени. Билиарные осложнения являются ахиллесовой пятой трансплантации печени, это актуальная проблема во всем мире [5, 6].

К желчным осложнениям после трансплантации печени относят стриктуры, желчеистечения, холелитиаз, а также дисфункцию сфинктера Одди. Тип билиарных реконструкций, ишемия желчных протоков, реперфузионное повреждение, тромбоз артерии трансплантата печени, цитомегаловирусная инфекция и первичный склерозирующий холангит являются некоторыми из факторов риска, которые влияют на частоту возникновения билиарных осложнений.

Для корреспонденции: Константин Олесьевич Семаш. Адрес: Узбекистан, 100171, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Паркентская, 294.

Тел. +998 (94)-090-89-05. E-mail: mail@doctorsemash.com

Corresponding author: Konstantin Semash. Address: 294, Parkentskaya str., Yashnobod district, Tashkent, 100171, Uzbekistan. Phone: +998 (94)-090-89-05. E-mail: mail@doctorsemash.com

нений [7–8]. В данном обзоре рассмотрены основные типы желчных осложнений, факторы риска развития данных осложнений и современные подходы к их диагностике и лечению.

ДИАГНОСТИКА БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Сроки проявления желчных осложнений разнообразны. Так, например, желчеистечения могут возникать непосредственно сразу же после оперативного вмешательства, в то время как другие осложнения могут проявить себя через несколько недель после операции. Симптоматика также вариативна – от бессимптомного течения с незначительным изменением в анализах до септического шока. На каком бы послеоперационном сроке не были обнаружены симптомы желчных осложнений, диагностика всегда начинается с лабораторного контроля и ультразвукового исследования. УЗИ брюшной полости является относительно недорогим методом диагностики и в то же время легко выполнимо (рис. 1). УЗИ брюшной полости с допплеровской флюометрией сосудов печени позволяет провести дифференциальную диагностику между желчными и сосудистыми осложнениями [9]. Положительное прогностическое значение ультразвука брюшной полости очень велико, особенно при наличии расширенных желчных протоков. При отсутствии расширенных желчных протоков чувствительность ультразвука для выявления обструкции желчных путей, по данным различных источников, колеблется от 38 до 68% [10].

В том случае если по данным ультразвукового исследования не удается обнаруживать признаки дилатации желчных протоков, несмотря на клиническое подозрение, следующим диагностическим этапом могут быть магниторезонансная холангио-

панкреатография (МРХПГ) или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), в зависимости от того, какой метод может быть рационально применен.

Пациентам с билиобилиарными анастомозами желчных протоков предпочтительнее выполнять ЭРХПГ, во время которой есть возможность выполнить лечебную манипуляцию, например папилло-финиктеротомию или стентирование желчных протоков, устранение механической обструкции желчных протоков (литоэкстракция) и т. д. В редких случаях, когда ни один из вышеперечисленных методов не может быть применен, выполняют чрескожно-чресспеченочное дренирование желчных протоков с выполнением холангиографии (чрескожно-чресспеченочная холангистомия, ЧЧХС).

При билиодигестивных анастомозах ЭРХПГ технически выполнить будет весьма сложно, поэтому таким пациентам для диагностики предпочтительно делать МР-холангиографию. Однако в последние годы, с развитием медицинских технологий, появились энтероскопы, позволяющие выполнять эндоскопические исследования желчных протоков даже при билиодигестивных анастомозах [11, 12]. Однако использовать эту стратегию у всех пациентов может оказаться невозможным из-за неблагоприятной хирургической анатомии, спаек, ограниченной маневренности эндоскопа и ограниченного количества инструментов малого калибра, которые можно использовать через эти эндоскопы. Кроме того, эти процедуры требуют высоких навыков и опыта, а кривая обучения сложна, и следовательно, доступна только в специализированных центрах.

Другой специализированный метод, который сейчас опробован, – это формирование гастростомы хирургическим или чрескожным способом с использованием эндо-УЗИ с последующим выполнением ЭРХПГ через гастростомический порт [13].

МР-холангиография обладает отличной чувствительностью (93–100%) при обнаружении структур желчных путей. Основываясь на данных МРХПГ, можно спрогнозировать дальнейший вариант лечения осложнений. Другим преимуществом МРХПГ является то, что эта методика является неинвазивной и не создает дополнительных рисков для пациента в отличие от ЭРХПГ [14].

ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Желчеистечение (желчные свищи) наряду со структурами желчных протоков являются наиболее частыми осложнениями после ортопедической трансплантации печени. Желчеистечения, по данным мировой литературы [4–8, 15–18], развиваются



Рис. 1. Расширение внутрипеченочных желчных протоков по данным ультразвукового исследования [5]

Fig. 1. Ultrasound imaging of intrahepatic bile duct dilatation [5]

от 2 до 35% случаев после трансплантации печени. Их классифицируют на две группы [15–18]:

- ранние (развиваются в течение первых 4 недель после трансплантации);
- поздние (развиваются начиная с 5-й недели после трансплантации).

Этиология желчеистечений. Ранние желчеистечения после трансплантации печени, как правило, развиваются ввиду несостоятельности анастомозов, ишемически-реперфузионного повреждения, инфекции либо после удаления Т-образного дренажа из холедоха. Также они могут быть вызваны коагуляционным некрозом (при повреждении желчных протоков электроагулятором или биполярным пинцетом) [14, 19].

Клиническая картина при желчеистечениях. Желчеистечение должно быть заподозрено у каждого пациента, отмечающего боли в животе, лихорадку или имеющего любую перитонеальную симптоматику после трансплантации печени, особенно после удаления Т-образного дренажа. Симптоматика желчеистечения, если таковое имеется (не связанная с удалением Т-образного дренажа), как правило, развивается в течение первых 30 дней с момента трансплантации печени. У некоторых пациентов, которые получают кортикоиды в качестве иммуносупрессивной терапии, желчеистечение может протекать бессимптомно. В таких случаях любое необъяснимое повышение уровня билирубина в сыворотке, колебание печеночных трансамина или же наличие скопления свободной жидкости в брюшной полости по данным УЗИ нужно расценивать как подозрение на желчеистечение [20].

Лечение желчеистечений (желчных сищей). При подозрении на наличие желчного затека его необходимо дренировать. Далее тактика зависит от причины возникновения желчеистечения. Так, если желчеистечение связано с удалением Т-образного дренажа, выполняют ЭРХПГ, папиллосфинктеротомию, чтобы усилить сопротивление желчеоттока, устанавливают стент в зону дефекта. Дополнительно проводится комплексная антибактериальная, анальгетическая, инфузионно-дезинтоксикационная терапия [15, 16]. Girotra et al. утверждают, что при наличии концевого билиарного анастомоза большинство пациентов с желчеистечением можно вылечить эндоскопически с применением папиллосфинктеротомии и стентирования желчных протоков. Стент при этом может оставаться в желчном протоке до трех месяцев. После установки стента симптомы исчезают быстро, однако фактическое заживление несостоятельности может занять до 6–10 недель [21].

Kochhar et al. сообщают, что в тех случаях, когда желчеистечение связано с ишемией протоков, коагуляционным некрозом в области анастомоза, вышеописанная методика не может дать столь хорошего

терапевтического эффекта. В таких случаях брюшная полость дренируется, дренаж под контролем фистулографии устанавливается в зону дефекта. На фоне комплексной консервативной терапии такие желчные сищи закрываются самостоятельно. В редких случаях может потребоваться оперативное вмешательство для выполнения билиарной реконструкции [20].

Существует еще один метод лечения билиарных осложнений путем установки назобилиарных дренажей. Например, Thuluvath сообщает об успешном закрытии желчеистечений на фоне назобилиарного дренирования [16]. Тем не менее многие авторы считают, что установка внутреннего билиарного стента лучше осуществляет декомпрессию из желчных протоков в двенадцатиперстную кишку [15].

Билома. Истечение желчи в печени и брюшной полости может привести к образованию биломы (скопление желчи, окруженное псевдокапсулой). Маленькие биломы, особенно те, которые сообщаются с желчным древом, могут разрешиться самостоятельно. Обычно биломы лечат консервативно (антибактериальная терапия). При этом возможны варианты дренирования билом. В редких случаях требуется открытая операция по удалению билом [15].

СТРИКТУРЫ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Стриктуры (сужения) желчных протоков являются вторым по частоте осложнением после трансплантации печени. Заболеваемость, по данным мировой литературы [4, 10, 13, 14, 18], колеблется от 5 до 15% при трансплантации печени от посмертного донора и от 28 до 32% при трансплантации фрагмента печени от родственного донора. Зачастую стриктуры желчных протоков являются поздними осложнениями после трансплантации печени и развиваются в течение 5–8 месяцев после трансплантации печени, хотя бывают случаи и раннего развития послеоперационных стриктур [10]. Выделяют два типа стриктур, развивающихся после трансплантации печени: анастомотические и неанастомотические.

Анастомотические стриктуры (AC)

Стриктуры в месте билиарного анастомоза являются наиболее частыми после ортопедической трансплантации печени и могут возникать как при билиодigestивной реконструкции, так и при анастомозировании холедоха с холедохом [4, 18].

Причина развития анастомотических стриктур. Считается, что причинами развития АС могут быть: неадекватное анастомозирование слизистых оболочек, недостаток хирургической техники, локальная ишемия тканей и фиброзная природа процесса заживления [22]. Раннее развитие желчеистечения после трансплантации печени также повышает риск развития АС [15, 23]. К тому же сосудистые осложнения нередко приводят к развитию АС [9, 27].

У пациентов с Т-образным дренажом стриктуры при анастомозе типа «холедох–холедох» зачастую не проявляются до момента удаления Т-образного дренажа [20]. Бывают случаи незначительного и временного сужения просвета протока, которое связано с послеоперационным отеком, развивающимся вскоре после трансплантации печени. При этом остается неясным, как много из этих отеков прогрессируют до клинически значимых стриктур [14]. В педиатрической практике основными факторами риска развития стриктур при трансплантации фрагментов печени являются нарушение артериального кровотока, наличие концевого билиобилиарного анастомоза, а также факторы со стороны донора, такие как коагуляционное повреждение.

Клиническая картина при анастомотических стриктурах. АС следует заподозрить у любого пациента после трансплантации печени, у которого есть желтуха, лихорадка, боль в животе, а также у пациентов с бессимптомным течением при наличии маркеров холестаза в биохимическом анализе крови. Расширение желчных протоков может наблюдаться при различных методах визуализации (УЗИ, МР-холангиография), однако зачастую она развивается не сразу, поэтому отсутствие дилатации протоков не является обязательным условием для диагностики стриктур. При выполнении биопсии у таких пациентов гистологические данные могут интерпретироваться как перихолангит или пролиферация желчных протоков [20].

Лечение анастомотических стриктур. Лечение различается в зависимости от того, какой тип билиарной реконструкции был выполнен пациенту при трансплантации печени.

Так, при билиобилиарных анастомозах типа холедох целесообразно выполнение ЭРХПГ с последующими папиллосфинктеротомией и стентированием холедоха в зоне сужения (рис. 2). Хотя результаты заметно различаются, исследования продемонстрировали хороший ответ на эндоскопическую терапию более чем у 75% пациентов [24, 25]. Таким образом, эндоскопическое лечение рассматривается как метод выбора при АС, особенно в группе пациентов с билиобилиарным анастомозом. Описаны техники, когда первичный стент заменяют каждые три месяца на стент большего диаметра в течение года, затем стент удаляется окончательно [20].

Sharma et al. сообщают, что при возникновении клиники АС в раннем послеоперационном периоде причиной желтухи и дилатации желчных протоков может быть не истинная АС, а послеоперационный отек, в таких случаях целесообразно выполнить ЭРХПГ и баллонную дилатацию в месте сужения, как правило, этой манипуляции бывает достаточно, чтобы разрешить механическую желтуху [10].

Также сообщается, что в последнее время при ЭРХПГ для лечения стриктур после трансплантации печени стала активно использоваться технология SpyGlass. Система пероральной холангиоскопии SpyGlass предназначена для использования одним оператором, а не двумя, как при классической ЭРХПГ-процедуре. Система состоит из двух компонентов: оптоволоконного зонда SpyGlass (многоразового использования) и катетера для осуществления доступа и доставки Spyscope, который представляет собой одноразовую систему. Инструмент вводится в желчные протоки через рабочий канал дуоденоскопа диаметром 4,2 мм. Он имеет два основных канала: рабочий канал для использования щипцов для биопсии или введения проводника диаметром 0,035, а также отдельный канал для оптического зонда SpyGlass. Эндоскопист управляет дуоденоскопом, оптикой, проводником и зондом одновременно. Этот новый метод не только позволяет четко визуализировать и лечить стриктуры, но и одновременно способствует довольно легкой и быстрой канюляции, предотвращая необходимость повторной ЭРХПГ/чрескожного доступа или хирургической операции [28–30].

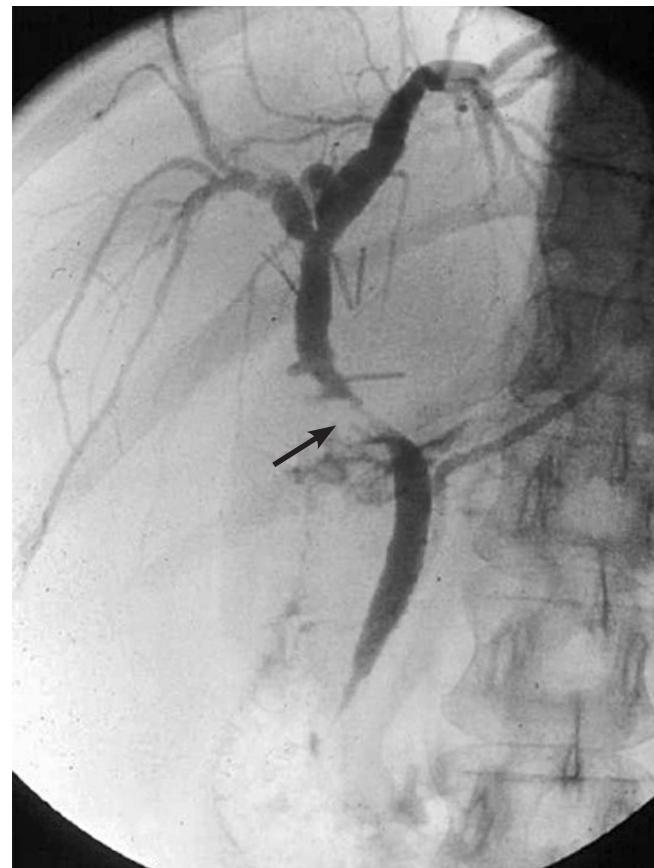


Рис. 2. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Стрелкой указано место анастомотической стриктуры [18]

Fig. 2. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Arrow indicates the anastomotic biliary stricture site [18]

При невозможности канюлировать желчный проток эндоскопически применяется методика «рандеву» (rendezvous). Эта методика сочетает в себе эндоскопическую технику с чрескожной чреспеченочной холангиографией (ЧЧХ) для облегчения канюляции желчного протока в случаях, когда предыдущие эндоскопические попытки оказались безуспешными. Этот комбинированный метод повышает вероятность успеха канюляции желчевыводящих путей и облегчает диагностику и лечение заболеваний желчевыводящих путей [65].

Один из новейших методов эндоскопического лечения билиарных стриктур – внутрипротоковая маг-

нитная компрессия. Для этого используется методика «рандеву». Магниты размещаются с дистальной стороны стриктуры при помощи эндоскопа, а с проксимальной стороны – при помощи перкутанного доступа (рис. 3). Затем происходит постепенное сближение магнитов, и таким образом, стриктура разрешается [31, 32]. Jang et al. сообщают об успешном применении магнитной компрессии при билиобилиарных стриктурах у 87,5% пациентов, а частота рецидивов при этом составила 7,1%. Показатели клинического успеха данного метода различаются в зависимости от этиологии стриктуры [33].

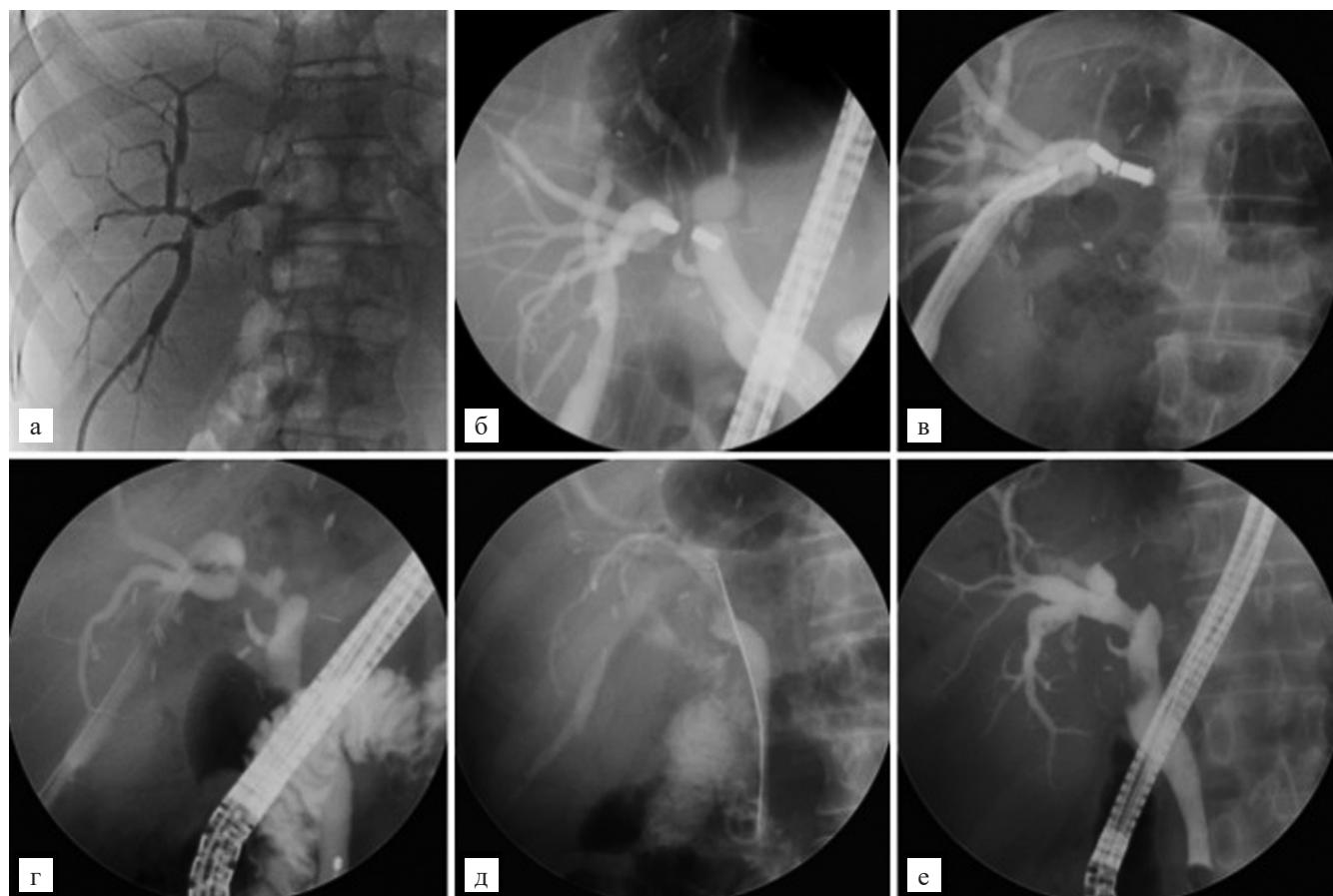


Рис. 3. Внутрипротоковая магнитная компрессия при стриктуре после трансплантации печени от живого донора: а – чрескожно-чреспеченочным доступом канюлирован расширенный желчный проток; б – один магнит был установлен через чрескожный доступ, а второй помещен при помощи эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии через общий желчный проток, сближение магнитов прошло успешно, и чрескожный катетер оставлен для декомпрессии билиарного древа; в – магниты удалены с помощью чрескожной чреспеченочной холангиоскопии; г – холангиограмма демонстрирует реканализированный билиарный анастомоз после удаления магнитов; д – извлекаемый, полностью покрытый саморасширяющийся металлический стент был установлен на 6 месяцев (замена проводилась каждые 3 месяца); е – эндоскопическая картина после удаления стента демонстрирует хороший эффект от проведенной процедуры [33]

Fig. 3. Intraductal magnetic compression for stricture after liver transplantation from a living donor: a – dilated bile duct was cannulated by percutaneous transhepatic access; б – one magnet was placed via percutaneous access and the second magnet was placed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography through the common bile duct, magnet apposition was successful, and the percutaneous catheter was left in place to decompress the biliary tree; в – the magnets were removed by percutaneous transhepatic cholangioscopy; г – cholangiogram demonstrates recanalized biliary after removal of the magnets; д – a retrievable, fully covered, self-expandable metallic stent was placed for 6 months (replaced every 3 months); е – endoscopic picture after stent removal demonstrates a good effect from the procedure performed [33]

У пациентов с наложенным билиодigestивным анастомозом выполняется чрескожно-чресспеченочное дренирование под контролем УЗИ и рентгеноскопии. Далее дренажную трубку (холангيو-еюностому) в течение года заменяют на аналогичные с большим диаметром (бужирование).

В педиатрической практике также используется чрескожная чресспеченочная билиопластика – это малоинвазивный метод, результаты которого аналогичны результатам хирургической ревизии. Так, в НМИЦ трансплантиологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова опубликованы ряд работ с описанием данной методики [34–36]. Под контролем ультразвуковой навигации в расширенный желчный проток (преимущественно 2-го сегмента печени) устанавливается функционная игла, по кото-

рой проводником проводилась попытка прохождения билиодigestивной структуры, и в случае успешного прохождения структуры по проводнику устанавливали наружно-внутренний дренаж диаметром 8,5 Fr, который в течение последующего года постепенно заменяли на дренажи большего диаметра с целью бужирования структуры (рис. 4) [34]. В результатах авторы сообщают, что практически у всех пациентов, у которых удалось установить наружно-внутренний дренаж, после завершения курса бужирования достигнут устойчивый ответ на данный метод лечения.

Хотя традиционно считается, что у пациентов с билиодigestивным анастомозом практически невозможно выполнить ЭРХПГ, в последнее десятилетие предпринято множество попыток, чтобы развить данную хирургическую опцию у этой когорты па-

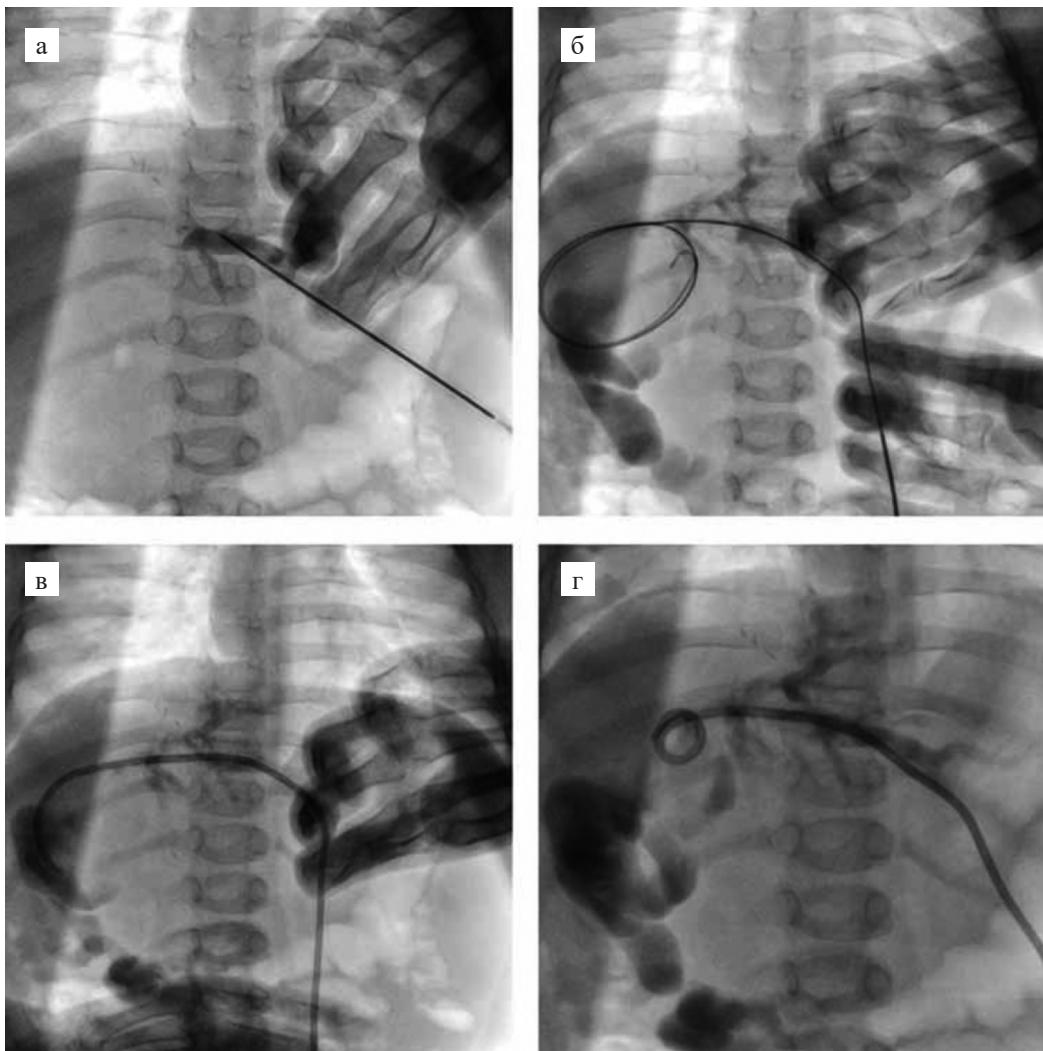


Рис. 4. Этапы постановки наружно-внутреннего дренажа: а – контраст введен через иглу Chiba в расширенный проток; б – проводник проведен через структуру в отводящую петлю кишки; в – дренаж Доусона–Мюллера по проводнику проведен через структуру; г – дистальная петля дренажа установлена в кишке за структурой [36]

Fig. 4. Stages of placement of external-internal drainage catheter: a – contrast is injected through the Chiba needle into the dilated duct; б – guidewire is passed through the stricture into the efferent loop of the intestine; в – Dawson–Mueller drainage catheter through a guidewire is passed through the stricture; г – distal loop of the drainage catheter is placed in the intestine behind the stricture [36]

циентов. Например, Arain et al. использовали удлиненные детские эндоскопы для обеспечения большей маневренности при проведении энтероскопии [37]. Японский хирург Tsujino описывает баллонную пластику и стентирование структур билиодигестивных анастомозов у пациентов после трансплантации печени с использованием энтероскопии [38]. Также описан метод, когда при помощи эндоскопического ультразвукового исследования формируется гастростома чрескожным способом, а через сформированный доступ выполняется ЭРХПГ-энтероскопия через гастростомический порт. Авторы объясняют преимущества этой методики возможностью работать стандартными дуоденоскопами. К тому же в качестве преимуществ авторы отмечают удобность маневрирования эндоскопом во время процедуры. К недостаткам процедуры относится дополнительная хирургическая травматизация [13].

Считается, что АС, которые диагностированы в более ранние сроки, лучше поддаются терапии, нежели структуры, выявленные в более отдаленных сроках после трансплантации печени. В случаях когда структура не поддается лечению вышеуказанными методиками, выполняется оперативное лечение структур – повторная билиарная реконструкция [39].

Неанастомотические структуры (НАС)

Неанастомотические структуры (НАС), также известные как структуры ишемического типа, были описаны с самого начала развития трансплантации печени. НАС бывают как единичными внепеченочными, так и диффузно внутрипеченочными. В отличие от АС симптоматика НАС более обширна. Частота НАС составляет от 5 до 15% со средним временем развития 3,3–5,9 мес. после трансплантации печени [40, 41].

Причины развития неанастомотических структур. Существует несколько теорий возникновения НАС. Кровоснабжение супрадуоденальной части холедоха происходит преимущественно из сосудов, которые подвергаются резекции при трансплантации печени. Оставшееся кровоснабжение донорского желчного протока происходит от печеночной артерии и ее ветвей, которые являются слабыми и очень восприимчивыми к ишемии. Доказано, что до 50% пациентов с НАС имели тромбоз печеночной артерии. Также было показано, что развитие НАС напрямую зависит от длительности холодовой ишемии трансплантата. Помимо ишемии также рассматриваются иммунологические причины. Это главным образом связано с наблюдением увеличения частоты НАС в случаях АВ0-несовместимой трансплантации, у пациентов с аутоиммунным гепатитом или первичным склерозирующим холангитом. Причины развития НАС многофакторны и дискутабельны [10, 42, 43].

Лечение неанастомотических структур. Лечение неанастомотических структур аналогично лечению анастомотических структур. Стоит отметить, что лечить НАС более сложно, чем АС, и зачастую лечение бывает более агрессивным. В случае раннего выявления НАС необходимо предпринять попытки реваскуляризации (при наличии ишемии или нарушения кровотока по печеночной артерии), поскольку длительная ишемия протоков может привести к абсцедированию трансплантата, что приведет к необходимости выполнения ретрансплантации [44].

При баллонной дилатации/стентировании структур успех во многом зависит от количества и местоположения последних. Внепеченочные структуры, как правило, легче поддаются лечению. Если рентгенологическая и эндоскопическая коррекция желчеоттока не удается, необходимо выполнять открытую билиарную реконструкцию. Наилучшие результаты оперативного лечения достигаются при условии, если операция проводится в течение 2 лет с момента выполнения трансплантации печени и если биопсия печени не выявляет значительного фиброза трансплантата [16, 38].

Проведение ретрансплантации может также рассматриваться у пациентов с невозможностью коррекции желчеоттока или при наличии вторичного билиарного цирроза, рецидивирующего холангита или прогрессирующего холестаза [16, 38, 39, 44–46].

ДИСФУНКЦИЯ СФИНКТЕРА ОДДИ

Одним из распространенных явлений после трансплантации печени является умеренное увеличение диаметров желчных протоков. В некоторых случаях значительная дилатация желчного протока в сочетании с биохимическими нарушениями происходит при отсутствии холангиографических признаков обструкции. В таких случаях подозревается дисфункция сфинктера Одди. Сообщается, что частота дисфункций сфинктера Одди составляет до 7% в массе билиарных осложнений после трансплантации печени [17, 39, 47].

Этиология и патогенез. Развитие дисфункции сфинктера Одди объясняется денервацией сфинктера во время выполнения трансплантации печени. Денервация приводит к увеличению базального давления, что вызывает повышение давления в холедохе. Различают два варианта дисфункции сфинктера Одди: стеноз и дискинезию. Любой процесс, который приводит к хроническому воспалению, может привести к стенозу сфинктера. С другой стороны, дискинезия обычно наблюдается в результате функциональных нарушений сфинктера [22, 48, 49].

Лечение. Практически не проводилось клинических испытаний, демонстрирующих лучший вариант лечения дисфункции сфинктера Одди. В последние годы наиболее приемлемым вариантом лечения яв-

ляется эндоскопическая терапия (ЭРХПГ) с применением папиллосфинктеротомии со стентированием или без него [20, 21, 38, 47, 50].

ЖЕЛЧНО-КАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Обструкция желчных протоков конкрементами или сладжем может случиться в любое время после трансплантации печени. Сладж – это смесь слизи, бикарбонатов кальция и холестерина, которые при длительном застое могут сформироваться в желчные камни. Сладжи обычно наблюдаются в течение первого года после трансплантации, в то время как камни имеют тенденцию появляться позже. Также в англоязычной литературе описывается так называемый каст-синдром (biliary cast). Это явление представляет из себя полную инкрустацию желчного протока сладжем или камнями с формированием слепка желчного протока [20, 21, 51]. Желчно-каменная болезнь описана в 3,3–12,3% случаев у пациентов после трансплантации печени [21, 25].

Этиология. Теоретически все, что увеличивает вязкость желчи или уменьшает скорость ее оттока, может предрасполагать к образованию сладжа и камней. Считается, что повреждение слизистой оболочки желчных протоков из-за обструкции, ишемии или инфекции играет определенную роль в развитии желчно-каменной болезни [21]. У большинства пациентов, имеющих желчно-каменную болезнь после трансплантации печени, будут диагностированы стриктуры желчных протоков. Помимо всего прочего иммуносупрессанты, такие как циклоспорин, могут играть роль в литогенности желчи путем ингибирования секреции желчи, тем самым стимулируя развитие функционального билиостаза [20, 21].

Клиника. У таких пациентов, как правило, бывают боли в животе, рост ферментов холестаза в биохимическом анализе крови, возможно развитие механической желтухи.

Диагностика и лечение. По данным мировой литературы, холангиография является единственным надежным методом визуализации сладжа, в то время как ультрасонография и компьютерная томография имеют ограниченную возможность в его визуализации. Если по данным обследования присутствует только сладж, тогда проводят холеретическую терапию урсодезоксихолевой кислотой. ЭРХПГ со сфинктеротомией, литотрипсией и экстракцией камней успешна при наличии концевых анастомозов желчных протоков типа «холедох–холедох».

По данным Girotra et al., ЭРХПГ со сфинктеротомией имеет показатель успеха в удалении желчных камней и сладжа в 90–100% случаев [21]. Однако удаление желчных слепков может быть сложной задачей и потребовать нескольких процедур, включая

сфинктеротомию, извлечение слепков при помощи баллона и/или корзинки, установку стента и литотрисию, или в конечном итоге может потребоваться ЧЧХС [61, 81]. В различных исследованиях эндоскопия показала успешную эффективность удаления желчных слепков у 25–60% пациентов [41, 52]. Фактически в случаях тяжелого некроза желчных путей и наличии слепков зачастую необходимы повторные эндодилиарные вмешательства с использованием корзинок и баллонной дилатации, а установка стентов обычно не рекомендуется на ранних стадиях из-за риска окклюзии мелкими резидуальными камнями и сладжем [53]. Напротив, камни желчных протоков обычно легко удаляются с помощью ЭРХПГ. Иногда проксимальные камни могут представлять собой проблему, и в таких случаях можно провести прямую холангиоскопию для удаления желчных камней. Кроме того, если дефект наполнения расположен проксимальнее существующей анастомотической структуры, лечение структуры становится первым шагом на пути к очистке протока. Литотрисию можно комбинировать с процедурой удаления камней [21]. Прямую холангиоскопию можно проводить с использованием ультратонких детских эндоскопов, которые можно вводить непосредственно в желчные протоки для изучения анатомии протоков и удаления камней и цилиндром из желчных путей [37]. К тому же энтероскопия может быть использована для выполнения ЭРХПГ у пациентов с билиодigestивными анастомозами с целью удаления желчных камней или цилиндром [38].

Однако у многих пациентов с холедохолитиазом клиническое течение может протекать совершенно бессимптомно, что часто объясняется тем фактом, что трансплантат денервирован. Пациенты зачастую не испытывают боли и лихорадок из-за приема стероидов и иммунодепрессантов после ТП. Иногда холелитиаз может формироваться на фоне структур из-за застоя желчи, и это происходит проксимальнее структуры. В таких случаях эндоскопическое лечение становится затруднительным [21].

МУКОЦЕЛЕ

В редких случаях пузырный проток донора может включаться в линию шва билиарного анастомоза. В результате формируется слепой мешок, выстланный слизистой оболочкой. Из-за накопления муцина этот мешок может увеличиваться в размерах и вызывать обструкцию желчеоттока. Эндоскопия зачастую в этих случаях неэффективна. Чрескожное дренирование или оперативное лечение являются эффективными вариантами лечения. Дифференциальный диагноз мукоцеле проводится с любым типом жидкостных скоплений, например с биломами, абсцессами, кровоизлияниями и аневризмами [46, 54].

ГЕМОБИЛИЯ

Гемобилия – одно из редких осложнений после трансплантации печени. Как правило, оно развивается после биопсии трансплантата либо после чрескожно-чреспеченочных манипуляций на трансплантате. Однако описаны случаи спонтанной гемобилии и гемобилии на фоне разрыва псевдоаневризмы желчных протоков [9, 46, 55]. Лечение гемобилии требует как гемостаза, так и лечения механической желтухи, которая вызвана сгустками крови. В некоторых случаях кровотечение спонтанно прекращается при поддерживающей терапии и коррекции коагулопатии. Эмболизация кровоточащего сосуда с помощью интервенционных методик необходима в том случае, если кровотечение является перманентно длительным либо отмечается большая кровопотеря. Удаление сгустков из желчного древа для разрешения обструкции обычно выполняется эндоскопически [56].

Shinjo et al. описывают эффективную методику разрешения гемобилии путем выполнения ЭРХПГ с экстракцией тромба и установкой назобилиарного дренажа. Они считают данный метод терапией первого выбора. Назобилиарный дренаж обеспечивает возможность промывания желчевыводящих путей, что предупреждает развитие холангита и указывает на наличие рецидивирующих кровотечений. В большинстве случаев сочетание эндоскопического лечения (стентирования) и гемостатической терапии дает хорошие результаты [57, 58].

ПЕРЕГИБ ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА

Чрезмерная длина общего желчного протока донора может привести к его перегибам. Это влечет за

собой ухудшение оттока желчи. Зарегистрированная заболеваемость составляет 1,6% среди всех ОТП. ЭРХПГ с установкой длинного пластикового стента обычно разрешает холестаз. В редких случаях необходима билиарная реконструкция [59].

ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА

Шовный материал или остатки каркасных дренажей могут являться источниками механической желтухи или камнеобразования. ЭРХПГ и ЧЧХС являются эффективными методами диагностики и лечения инородных тел желчных протоков. В очень редких случаях требуется билиарная реконструкция [46, 60].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

Факторы риска. Существует множество факторов риска развития билиарных осложнений. Тип билиарных реконструкций, ишемия желчных протоков, реперфузионное повреждение, тромбоз артерии трансплантата печени, цитомегаловирусная инфекция, хирургическая техника, вариантная билиарная анатомия печени, желчеистечение, первичный склерозирующий холангит являются некоторыми из факторов риска, которые влияют на частоту возникновения данных осложнений (рис. 5) [7, 8, 26, 63]. Более того, недавний систематический обзор 45 статей (14 411 пациентов) показал, что чаще развиваются билиарные осложнения у пациентов с MELD >25, первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) или злокачественными новообразованиями [63, 100].



Рис. 5. Факторы риска развития билиарных осложнений после трансплантации печени

Fig. 5. Risk factors for biliary complications following liver transplantation

Трансплантацию печени от живого донора можно отнести к факторам риска развития билиарных осложнений. Так, по литературным данным, различные трансплантологические центры сравнивали результаты трансплантаций от посмертного и живого доноров. Практически во всех работах билиарные осложнения развивались чаще в случае выполнения трансплантации печени от живого донора. Это же касается и сравнения результатов родственной транс-

плантации печени и SPLIT-трансплантации печени как у взрослых, так и у детей (табл. 1).

Тип билиарного анастомоза является одним из основных факторов, определяющих риск билиарных осложнений после ОТП. Двумя наиболее распространенными формами реконструкции желчных путей являются холедохоХоледохостомия – анастомозирование общего желчного протока трансплантата и общего желчного протока реципиента, а также холе-

Таблица 1

Сравнение количества билиарных осложнений при трансплантации от живого и от посмертного донора, а также после SPLIT-трансплантации печени

Comparison of the number of biliary complications after split liver transplantation from living and from deceased donors

Исследование	Тип трансплантата	Количество пациентов	Возраст	MELD PELD	Билиарные осложнения	
					Стриктура	Желчеистечение
Barbas et al. [84]	Живой донор ПД	48	54,7 ± 9,4	17,8 ± 8,7	3 (6,3%)	4 (8,3%)
	Трупная печень	128	56,7 ± 9,3	21,8 ± 10,3	4 (3,1%)	2 (1,6%)
Reichman et al. [85]	Живой донор ПД	145	54,2 ± 7,5	14,4 ± 3,8	26 (17,9%)	15 (13,3%)
	Трупная печень	145	53,9 ± 7,7	14 ± 6,8	16 (11%)	5 (3,4%)
Lei et al. [86]	Живой донор ПД	31	44,4 ± 9,7	9,3 ± 6,1	1 (3,2%)	1 (3,2%)
	Трупная печень	52	44 ± 8,2	9,1 ± 5,8	0	1 (1,9%)
Li et al. [87]	Живой донор ПД	128	43 ± 8,6	19,5 ± 10,7	12 (9,4%)	3 (2,3%)
	Трупная печень	221	44,5 ± 9,7	18,2 ± 9,6	3 (1,4%)	6 (2,7%)
Chok et al. [88]	Живой донор ПД	54	51 ± 12	40 ± 1,3	2 (3,7%)	0
	Трупная печень	40	51 ± 10,8	39 ± 1,3	1 (2,5%)	0
Liu et al. [89]	Живой донор ПД	124	47,5 ± 8,3	21 ± 6,5	31 (25%)	5 (4%)
	Трупная печень	56	48 ± 9,8	19 ± 10,8	3 (5,4%)	2 (3,6%)
Wan et al. [90]	Живой донор ПД	40	48,6 ± 9,7	–	7 (17,5%)	1 (2,5%)
	Трупная печень	80	49,5 ± 8,9	–	5 (6,25%)	1 (1,3%)
Hu et al. [91]	Живой донор ПД	389	48,1 ± 8,7	–	ЖИ + АС – 81 (20,8%)	
	Трупная печень	6471	50,1 ± 9,4	–	ЖИ + АС – 721 (11,1%)	
Kim et al. [92]	Живой донор ПД	21	53,1 ± 10,3	13,1 ± 5,4	2 (9,5%)	2 (9,5%)
	Трупная печень	29	51,3 ± 9,2	24,9 ± 11,6	0	0
Kim et al. [93]	Живой донор ПД	109	52 ± 8,5	12,5 ± 8,3	ЖИ + АС – 10 (9,1%)	
	Трупная печень	76	53,2 ± 11	24,9 ± 11,7	ЖИ + АС – 5 (6,5%)	
Jiang et al. [94]	Живой донор ПД	70	40,3 ± 8,2	23,9 ± 11,1	5 (7,1%)	4 (5,7%)
	Трупная печень	191	44,1 ± 9,3	21,7 ± 9,9	7 (3,6%)	8 (4,2%)
Латыпов [95]	Живой донор ПД	22	17,9 ± 12,5	11,9 ± 8,5	0	5 (23%)
	Split – РПД	22	21,9 ± 17,5	15,6 ± 10,2	2 (9,2%)	2 (9,2%)
	Живой донор ЛЛС	22	1	1	0	4 (18,4%)
	Split – ЛЛС	22	1	1	0	4 (18,4%)
Dalzell et al. [96]	Живой донор ЛЛС	508	1	1	1 (0,2%)	0
	Split – ЛЛС	403	1	1	2 (0,5%)	0
Yoon [97]	Живой донор ЛЛС	56	1,4 (0,9–2,8)	–	ЖИ + АС – 3 (4,3%)	
	Split – ЛЛС	63	1,0 (0,8–7,8)	–	ЖИ + АС – 721 (16 (28,6%)	
Diamond et al. [98]	Трупная печень	1183	6,6	11,6	38 (3,2%)	44 (3,7%)
	Split – ЛЛС	261	3,2	16,7	6 (2,2%)	41 (15,7%)
	Редуцированная печень	388	3,2	18,2	20 (5,1%)	46 (12%)
	Живой донор – ЛЛС	360	2,6	16,6	15 (5,2%)	53 (14,7%)

Примечание. MELD – модель терминальной стадии заболевания печени; ЖИ – желчеистечение; АС – анастомотическая стриктура; ПД – правая доля; РПД – расширенная правая доля; ЛЛС – левый латеральный сектор.

Note. MELD – model for end-stage liver disease; ЖИ – bile leak; АС – anastomotic stricture – ПД – right lobe – РПД – dilated right lobe; ЛЛС – left lateral quadrant.

доходоюностомия – анастомоз желчного протока с частью тощей кишки (наиболее часто такой анастомоз выполняют с участком тощей кишки, выведенной по методике Ру) [61]. На выбор типа билиарной реконструкции может повлиять множество факторов, в том числе основное заболевание реципиента, диаметр желчных протоков донора и реципиента, количество билиарных протоков на трансплантате (в случае трансплантации от живого донора), операция на желчных протоках в анамнезе, ретрансплантация, прочие интраоперационные обстоятельства, а также предпочтения оперирующего хирурга. Не существует четких рекомендаций относительно оптимального типа реконструкции желчных путей, и многие хирурги придерживаются своего собственного мнения по этому поводу [20].

При ортопедической трансплантации трупной печени наиболее частым вариантом выполняемой билиарной реконструкции является билиобилиарный анастомоз. Данную технику предпочитают за то, что технически она выполняется проще и при данном типе реконструкции сохраняется функция сфинктера Одди. Также при наличии осложнений на желчных протоках после данного типа реконструкции есть возможность разрешить осложнение эндоскопически при помощи ретроградной холангиографии (ЭРХПГ). Кроме того, сохранение сфинктера Одди теоретически снижает риск восходящего холангита, поскольку он служит барьером против рефлюкса кишечного содержимого в желчное дрえво [11].

Анастомоз желчного протока с отведенной по методике Ру петлей тощей кишки – еще один вид билиарной реконструкции. Обычно данный тип билиарной реконструкции используется у пациентов с заболеваниями билиарной системы в анамнезе, такими как первичный склерозирующий холангит, с предшествующими оперативными вмешательствами на желчных путях, при несоответствии размеров между донорскими и реципиентными протоками. Также такой вид анастомоза часто применяется при трансплантации фрагментов печени от родственного донора, при сплит-трансплантациях печени (split liver transplantation) или при трансплантации печени детям [75, 76]. По сравнению с холедохоХоледохоАнастомозом билиодигестивный анастомоз требует больше времени для выполнения и не дает адекватной возможности проведения эндоскопической оценки билиарной системы после трансплантации печени [20]. Потенциальные осложнения билиодигестивных реконструкций включают перфорацию кишечника, структуру желчных протоков, несостоятельность анастомоза и кровотечение в месте наложения межкишечного анастомоза [10].

Также на частоту осложнений может влиять техника наложения как билиобилиарного, так и билиодигестивного анастомоза. Большое количество иссле-

дований по трансплантации печени от живого донора сосредоточено на вопросе, какой шов накладывать: непрерывный или узловой? Даже если результаты частично противоречивы, можно резюмировать, что частота желчеистечений увеличивается при использовании одиночных швов, тогда как частота стенозов увеличивается при использовании непрерывных швов [68–69]. Однако рандомизированных исследований по этому вопросу нет. В ретроспективном исследовании 100 пациентов после трансплантации печени Castaldo et al. показали результаты билиарных осложнений при наложении холедохоХоледохоАнастомоза. При практически одинаковой частоте недостаточности около 8% структуры анастомоза наблюдались почти в два раза чаще при непрерывном наложении швов (9,8% против 5,1%), но это не имело статистической значимости [70]. Kasahara et al. сообщили о повышении частоты структур при холедохоХоледохостомии с использованием непрерывного шва, в то время как частота структур при холедохоХоледохостомии была снижена [71]. Однако противоположный результат наблюдался другой рабочей группой [72] (табл. 2).

Также на частоту билиарных осложнений влияет билиарная анатомия донорской печени. С.Э. Восканян и соавторы в своей работе приводят собственно разработанную классификацию билиобилиарных и билиодигестивных реконструкций, применяемых при трансплантации правой доли печени от живого донора. На основании данной классификации авторы рассчитали риски развития билиарных осложнений при выполнении определенного типа анастомоза. Так, был отмечен статистически значимый риск развития желчеистечений при выполнении дуктопластики (объединение в одно устье двух и более желчных протоков) и наложении билиобилиарного анастомоза после такой пластики. При этом авторы также отмечают, что риск развития АС был выше у пациентов, у которых было в анамнезе желчеистечение или билиарное подтекание [27].

Аналогичный результат демонстрирует исследование Baker et al. [62]. Было проведено мультицентровое исследование, где анализировались результаты и количество билиарных осложнений после проведения трансплантации печени от родственного донора. Исследователи отмечают, что на частоту желчных осложнений влияет особенно билиарная анатомия донорской печени. Так, по данным этого исследования, у пациентов со сложной вариативной анатомией желчных протоков частота желчных осложнений может достигать 76%, несмотря на различные хирургические техники (рис. 6).

Рутинная постановка Т-образных дренажей при формировании билиобилиарных анастомозов – это риск развития холангитов и желчеистечения после их удаления. Так, в ретроспективном исследовании,

проведенном Оливье Скаттоном (O. Scatton), которое включало анализ 180 пациентов, было продемонстрировано, что частота осложнений и риск развития холангита у пациентов с использованием Т-образных дренажей выше нежели без них (10% против 2,2%). Также у пациентов без Т-образного дренирования выживаемость была выше по сравнению с контрольной группой (80,1% против 72,8%), и это авторы связывают с более высоким уровнем осложнений среди пациентов с Т-образным дренажом [82].

В то же время немецкий хирург Вайс (S. Weis) и соавторы провели проспективное рандомизированное исследование оценки желчных осложнений, возникающих после трансплантации печени, после анастомозирования желчных протоков с Т-образными дренажами или без них. По результатам исследования, наблюдалось значительное увеличение часто-

ты осложнений в группе без установки Т-образных дренажей. Таким образом, авторы заключают, что использование Т-образных трубок безопасно и является отличным инструментом для контроля качества желчных анастомозов [83].

По данным метаанализа 1027 пациентов, у пациентов без Т-образной трубки наблюдалось снижение частоты холангитов и перитонитов при общем снижении частоты билиарных осложнений. Интересно, что этот метаанализ не выявил каких-либо существенных различий между группами пациентов с Т-образным дренажом и без с точки зрения других осложнений, таких как несостоятельность билиарного анастомоза, тромбозов печеночных артерий, ре-трансплантаций. Также не отличалась и смертность вследствие желчных осложнений [83]. Наоборот, более обширный метаанализ 2021 года, который

Таблица 2

Сравнение частоты развития желчеистечений и структур анастомозов желчных протоков в зависимости от техники наложения швов при трансплантации печени от родственного донора
Comparison of the incidence of bile leaks and anastomotic biliary stricture depending on the suturing technique in living related liver transplantation

Автор	Всего наблюдений, п	Шов	Наблюдения, п	Желчеистечение	Структура
Kasahara et al. [71]	321	Узловой	25	8%	36%
		Обвивной	148	4,7%	25%
Soejuma et al. [72]	182	Узловой	63		10% (ББ); 31,8% (БД)
		Обвивной	37		45,9% (ББ); 0 (БД)
Hwang et al. [68]	282	Узловой	259	5%	16,8% (ББ); 15,8% (БД)
		Обвивной	23	13%	21,7% (ББ)
Tashiro et al. [73]	80	Узловой	30	15%	6,7% 20%
Mita et al. [74]	231	Узловой	50 48		9,5%
Marubashi et al. [69]	83	Узловой	118 44	1,2%	7,2%

Примечание. ББ – билиобилиарный анастомоз; БД – билиодигестивный анастомоз.

Note. ББ – biliobiliary anastomosis; БД – biliodigestive anastomosis.

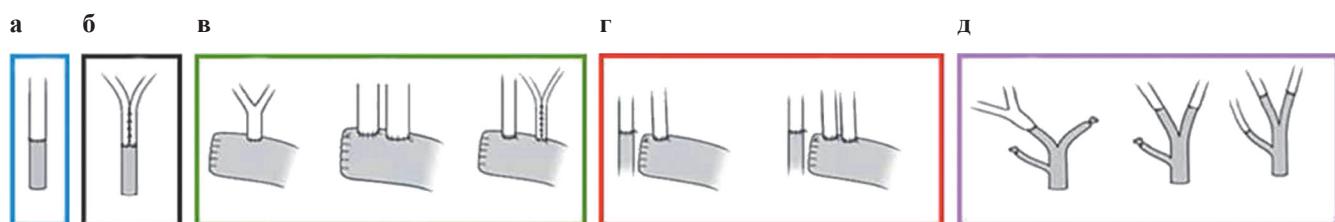


Рис. 6. Хирургические техники билиарной реконструкции при вариантурной анатомии желчных протоков: а – холедохоХоледоха-анастомоз; б – холедохоХоледоха-анастомоз с дуктопластикой; в – варианты билиодигестивных анастомозов, в том числе и с дуктопластикой; г – комбинация холедохоХоледохостомии и билиодигестивного анастомоза; д – варианты холедохоХоледохостомий при сложной билиарной анатомии донорской печени [62]

Fig. 6. Surgical techniques for biliary reconstruction for anatomic variant of bile ducts: a – choledocho-choledochostomy; b – choledocho-choledochostomy with ductoplasty; c – variants of biliodigestive anastomosis, including ductoplasty; d – a combination of choledocho-choledochostomy and biliodigestive anastomosis; e – variants of choledocho-choledochostomy for complex biliary anatomy of donor liver [62]

охватил популяцию 2399 пациентов, показал, что использование Т-образных дренажей увеличивало частоту стриктур, желчеистечений и холангитов у реципиентов трансплантации печени. Авторы заключают, что исследования, опубликованные за последнее десятилетие, не предоставили достаточных доказательств в поддержку рутинного использования Т-образных дренажей трубки у взрослых реципиентов [83].

К хирургическим факторам риска развития билиарных осложнений относятся и сосудистые осложнения после трансплантации печени [9]. Основной вклад в развитие билиарных осложнений вносят осложнения, связанные с артерией трансплантата печени за счет ишемии желчных протоков (рис. 7).

Некоторые авторы отмечают, что исходный MELD пациента является фактором риска развития билиарных стриктур [23, 26, 64]. Однако существуют работы, которые опровергают данное утверждение [65].

По данным работы Egawa et al. [66], у реципиентов женского пола более часто встречаются билиарные осложнения. Эти данные не согласуются с работой С.Э. Восканяна и соавторов, где исследователи не получили статистически значимых различий по количеству билиарных осложнений у мужчин и у женщин, поэтому гендерное различие нельзя считать однозначным фактором риска [26].

Несоответствие пола донора и реципиента встречается в литературе как фактор риска различных, в

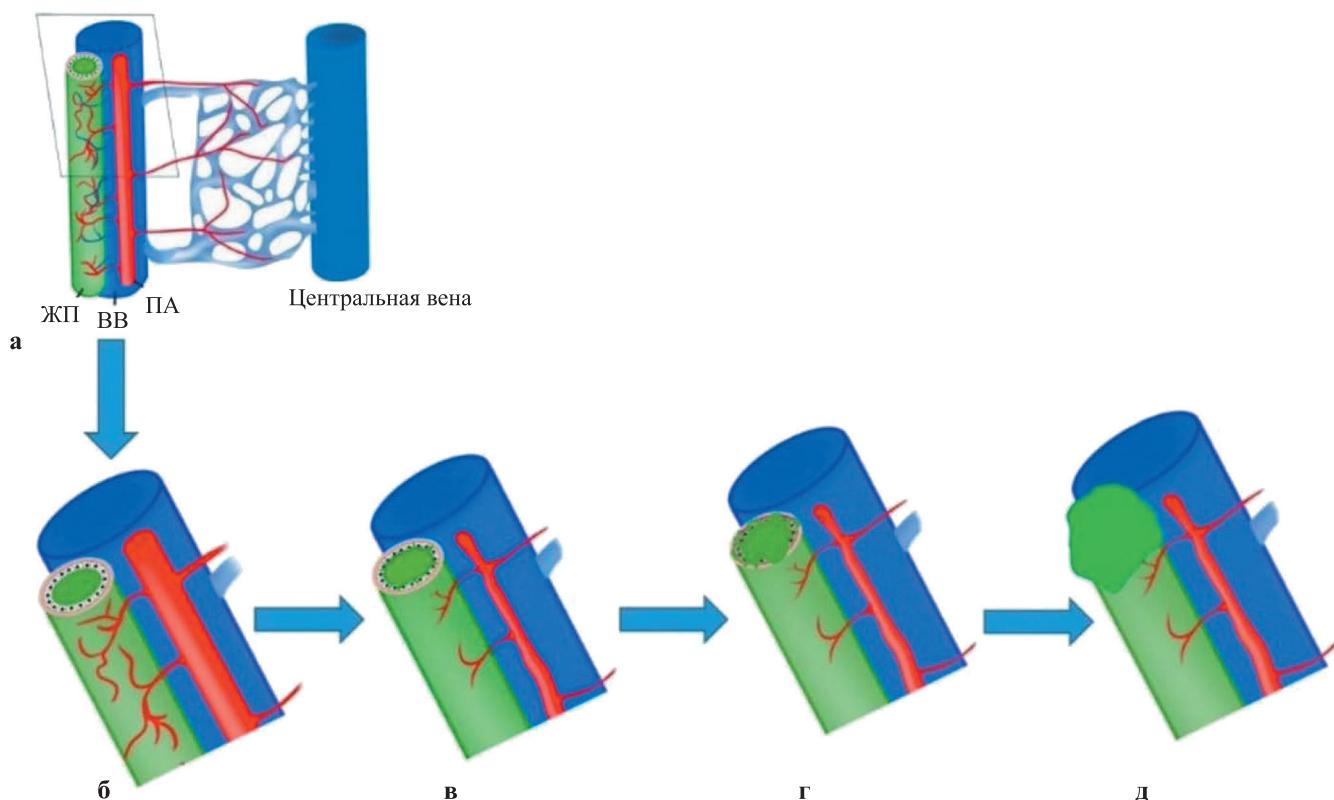


Рис. 7. Схематическое влияние ишемии на формирование билиарных осложнений после трансплантации печени: а – желчные протоки (ЖП) кровоснабжаются печеночной артерией (ПА), которая образует артериальную сеть вокруг желчных протоков – перибилиарное сплетение, перибилиарное сплетение впадает в печеночные синусоиды через перипортальное сплетение, артериальная коллатеральная сеть разрывается после трансплантации, поэтому желчные протоки подвергаются большему риску ишемии; б – артериальная коллатеральная сеть страдает после трансплантации вследствие реперфузионного синдрома или стеноза/тромбоза артерии, поэтому желчные протоки подвергаются большему риску ишемических повреждений; в – ишемическое повреждение желчного протока, приводящее к повреждению эпителия вследствие стеноза, тромбоза ПА; г – стойкая ишемия прогрессирует и приводит к некрозу желчных путей; д – образование желчного свища, ишемия также может приводить к образованию стриктур желчных протоков и холангогенных абсцессов [46].

Fig. 7. Schematic influence of ischemia on formation of post-liver transplant biliary complications: a – the bile ducts (BD) are supplied by the hepatic artery (HA), which forms an arterial network around the bile ducts – the peribiliary plexus, the peribiliary plexus drains into the hepatic sinusoids via the periportal plexus, the arterial collateral network ruptures after transplantation, leaving the bile ducts at greater risk of ischemia; б – the arterial collateral network is compromised after transplantation due to reperfusion syndrome or arterial stenosis/thrombosis, so the bile ducts are at greater risk of ischemic injury; в – ischemic bile duct injury resulting in epithelial damage due to stenosis, HA thrombosis; г – persistent ischemia progresses and leads to bile duct necrosis; д – formation of a biliary fistula. Ischemia can also lead to formation of bile duct strictures and cholangiogenic abscesses [46].

том числе и билиарных, осложнений. Более высокая частота осложнения отмечается в паре «женщина-донор → мужчина-реципиент» [26, 67].

Новые данные свидетельствуют о том, что режим иммуносупрессии может влиять на развитие разных билиарных осложнений. Так, прием сиролимуса имеет более высокий риск развития структур желчных протоков, а циклоспорин может влиять на усиленное образование желчных камней [21, 51].

Ранний рецидив вирусных гепатитов после трансплантации также увеличивает воспаление, и следовательно, риск развития структур [21].

Методы профилактики билиарных осложнений. Во многих трансплантологических центрах используется каркасное дренирование желчных протоков при выполнении гепатико-юно-анастомоза. Это позволяет оценивать качество выделяемой трансплантатом желчи, а также такой дренаж используется для контроля структур и желчеистечений в послеоперационном периоде [66, 77, 78].

Ando et al. выполняли каркасное дренирование желчных протоков при наложении билиодигестивных анастомозов у реципиентов детской когорты и сообщили всего об одной структуре и об одном желчеистечении у 49 пациентов [78].

А.Р. Монахов и соавторы описывают свой опыт использования каркасных дренажей в педиатрической практике. Описан опыт проведения трансплантации левого латерального сектора 149 пациентам, при этом каркасный дренаж устанавливался у 82 пациентов, а у 67 каркасное дренирование не применялось. Сообщается, что в группе без каркасного дренажа билиарные осложнения составили 20%, что выше, чем в группе с наружным каркасным дренажем – 8,5% [79].

Однако данные использования каркасных дренажей противоречивы. Так, японский хирург Egawa при анализе 400 пациентов после трансплантации печени сообщает об увеличенном количестве желчеистечений при использовании каркасного дренажа во время наложения билиодигестивного анастомоза (16,6% против 10%), в то время как количество структур, наоборот, уменьшилось (8,2% против 9,6%) [66].

Для снижения частоты желчеистечений в педиатрической когорте пациентов С.В. Готье и соавторы предлагают использовать перитонизацию круглой связкой левого латерального сектора верхней губы билиодигестивного анастомоза [80, 81]. Сообщается о более низкой частоте желчеистечений у пациентов, которым выполнялась перитонизация билиодигестивного анастомоза круглой связкой трансплантата левого латерального сектора (7,6% против 13,7%).

При выявлении CMV-инфекции как до, так и после трансплантации печени рекомендуется назначать специфическую противовирусную терапию, посколь-

ку CMV-инфекция является доказанным фактором развития билиарных осложнений [63, 98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Билиарные осложнения, известные как ахиллесова пятка трансплантации печени, наблюдаются у четверти пациентов после трансплантации печени. Их частота в последние годы возросла в связи с увеличением во всем мире количества операций по трансплантации печени. Трансплантация печени от живого донора имеет более высокий уровень билиарных осложнений и предполагает более сложные сценарии. Эндоскопическое лечение является ключевым методом терапии большинства билиарных осложнений у пациентов с билиобилиарными анастомозами. Чрескожные методы под контролем ультразвуковой навигации и рентгеноскопии являются альтернативными вариантами доступа к желчным путям, когда эндоскопическое разрешение неэффективно. Лечение билиарных осложнений у пациентов с билиодигестивным типом анастомозов сложнее ввиду ограниченности эндоскопических технологий и чаще требует инвазивных, и в том числе реконструктивных, оперативных вмешательств.

Существует ряд направлений, которые требуется развивать для более эффективного лечения и профилактики развития билиарных осложнений. Так, необходимо уделить внимание развитию мини-инвазивных технологий (в том числе ЭРХПГ), особенно при лечении структур билиодигестивных анастомозов. Уже сейчас разрабатываются более функциональные дуоденоскопы для возможности лечения осложнений при наличии билиодигестивного анастомоза. Развитие данного направления потенциально может снизить риск релапаротомий у данной группы пациентов. Дальнейшее изучение факторов риска и их влияние на развитие билиарных осложнений, а также разработка стратегий по снижению факторов риска помогут профилактировать развитие желчных осложнений, что, в свою очередь, может снизить заболеваемость реципиентов после трансплантации печени. Уменьшение ишемического реперфузионного повреждения трансплантата также потенциально может привести к снижению риска развития билиарных осложнений. Развитие аппаратной перфузии в аспекте трупной трансплантации печени потенциально может решить данную проблему, однако требуются дальнейшие исследования в данной области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Попцов ВН, Корнилов МН, Цирульникова ОМ, Ярошенко ЕБ и др. Опыт

- 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантомологии и искусственных органов*. 2012; 14 (1): 6–14. *Gautier SV, Moysyuk YG, Poptsov VN, Kornilov MN, Tsirulnikova OM, Yaroshenko EB et al.* One hundred deceased donor liver transplants at a single center. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (1): 6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-1-6-14>.
2. *Schladt DP, Israni AK*. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Introduction. *Am J Transplant*. 2023; 23 (2 Suppl 1): S12–S20. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.02.003>.
 3. *Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J*. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21 (8): 2150–2166. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.005>.
 4. *Semash K, Dzhanbekov T, Akbarov M, Mirolimov M, Usmonov A, Razzokov N et al.* Implementation of a living donor liver transplantation program in the Republic of Uzbekistan: a report of the first 40 cases. *Clin Transplant Res*. 2024 Jun 30; 38 (2): 116–127. doi: 10.4285/ctr.24.0013. Epub 2024 Jun 24.
 5. *Hampe T, Dogan A, Encke J, Mehrabi A, Schemmer P, Schmidt J et al.* Biliary complications after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2006; 20 Suppl 17: 93–96. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00607.x.
 6. Досханов МО, Сакбаев АС, Баймаханов ЖБ, Баймаханов ББ, Каниев ША, Серикулы Е и др. Билиарные осложнения после трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 80–90. *Doskhanov MO, Skakbayev AS, Baimahanov ZhB, Baimahanov BB, Kaniyev ShA, Serikuly E et al.* Biliary complications after liver transplantation. *Annaly khirurgicheskoy hepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2019; 24 (4): 80–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019480-90>.
 7. *Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selvès L, Farrouk M, Dooley JS et al.* Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg*. 1999; 86 (4): 447–452. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.01073.x.
 8. *Pascher A, Neuhaus P*. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006; 13 (6): 487–496. doi: 10.1007/s00534-005-1083-z.
 9. Семаш КО, Джанбеков ТА, Акбаров ММ. Сосудистые осложнения после трансплантации печени – современные методы диагностики и лечения. Обзор мировой литературы. *Вестник трансплантомологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 46–72. *Semash KO, Dzhanbekov TA, Akbarov MM*. Vascular complications after liver transplantation: contemporary approaches to detection and treatment. A literature review. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 46–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-46-72>.
 10. *Sharma S, Gurakar A, Jabbour N*. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl*. 2008; 14 (6): 759–769. doi: 10.1002/lt.21509.
 11. *Lennon AM, Kapoor S, Khashab M, Corless E, Amateau S, Dunbar K et al.* Spiral assisted ERCP is equivalent to single balloon assisted ERCP in patients with Roux-en-Y anatomy. *Dig Dis Sci*. 2012; 57 (5): 1391–1398. doi: 10.1007/s10620-011-2000-8.
 12. *Saleem A, Levy MJ, Petersen BT, Que FG, Baron TH*. Laparoscopic assisted ERCP in Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) surgery patients. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16 (1): 203–208. doi: 10.1007/s11605-011-1760-y.
 13. *Attam R, Leslie D, Freeman M, Ikramuddin S, Andrade R*. EUS-assisted, fluoroscopically guided gastrostomy tube placement in patients with Roux-en-Y gastric bypass: a novel technique for access to the gastric remnant. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74 (3): 677–682. doi: 10.1016/j.gie.2011.05.018.
 14. *Khot R, Morgan MA, Nair RT, Ludwig DR, Arif-Tiwari H, Bhati CS, Itani M*. Radiologic findings of biliary complications post liver transplantation. *Abdom Radiol (NY)*. 2023 Jan; 48 (1): 166–185. <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03714-y>.
 15. *Londoño MC, Balderramo D, Cárdenas A*. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (4): 493–497. doi: 10.3748/wjg.14.493.
 16. *Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG*. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy*. 2005; 37 (9): 857–863. doi: 10.1055/s-2005-870192.
 17. *Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, Hollins RR, Bruder KJ, Donovan JP et al.* Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery*. 1989; 106 (4): 675–684.
 18. *Gunawansa N, McCall JL, Holden A, Plank L, Munn SR*. Biliary complications following orthotopic liver transplantation: a 10-year audit. *HPB (Oxford)*. 2011 Jun; 13 (6): 391–399. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00300.x.
 19. *Scanga AE, Kowdley KV*. Management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007; 9 (1): 31–38. doi: 10.1007/s11894-008-0018-7.
 20. *Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA*. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (19): 2841–2846. doi: 10.3748/wjg.v19.i19.2841.
 21. *Girotra M, Soota K, Klair JS, Dang SM, Aduli F*. Endoscopic management of post-liver transplant biliary complications. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7 (5): 446–459. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.446.
 22. *Verdonk RC, Buis CJ, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP et al.* Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl*. 2006; 12 (5): 726–735. doi: 10.1002/lt.20714.
 23. *Chang JH, Lee I, Choi MG, Han SW*. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (4): 1593–1606. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1593.

24. Семаш КО, Джанбеков ТА, Гайбуллаев ТЗ. Опыт одного центра по интраоперационному лигированию селезеночной артерии для профилактики развития синдрома обкрадывания у пациентов после родственной трансплантации печени. *Трансплантология*. 2024; 16 (2): 230–243. Semash KO, Dzhanbekov TA, Gaybullaev TZ. Single-center experience of intraoperative ligation of the splenic artery for prevention of splenic artery steal syndrome in patients after living donor liver transplant. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024; 16 (2): 230–243. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-230-243>.
25. Park JS, Kim MH, Lee SK, Seo DW, Lee SS, Han J et al. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57 (1): 78–85. doi: 10.1067/mge.2003.11.
26. Восканян СЭ, Попов МВ, Артемьев АИ, Сушкин АИ, Колышев ИЮ, Рудаков ВС и др. Билиарные анастомотические стриктуры после трансплантации правой доли печени от живого родственного донора: опыт одного трансплантационного центра. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; (2): 5–13. Voskanyan SE, Popov MV, Artemiev AI, Sushkov AI, Kolyshev IYu, Rudakov VS et al. Biliary anastomotic strictures after right lobe living donor liver transplantation: a single-center experience. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021; (2): 5–13. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20210215>.
27. Восканян СЭ, Попов МВ, Мальцева АП, Артемьев АИ, Колышев ИЮ, Забежинский ДА и др. Билиарная реконструкция при трансплантации правой доли печени от родственного донора: состояние проблемы, варианты и классификация. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (4): 33–48. Voskanyan SE, Popov MV, Mal'tseva AP, Artem'ev AI, Kolyshhev IY, Zabezhinskii DA et al. Biliary reconstruction during right lobe living donor liver transplantation: state of the problem, options and classification. *Annaly khirurgicheskoy hepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2020; 25 (4): 33–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020433-48>.
28. Chen YK. Preclinical characterization of the Spyglass peroral cholangiopancreatostomy system for direct access, visualization, and biopsy. *Gastrointest Endosc*. 2007; 65 (2): 303–311. doi: 10.1016/j.gie.2006.07.048.
29. Gürakar A, Wright H, Camci C, Jaboour N. The application of SpyScope® technology in evaluation of pre and post liver transplant biliary problems. *Turk J Gastroenterol*. 2010; 21 (4): 428–432. doi: 10.4318/tjg.2010.0131.
30. Wright H, Sharma S, Gurakar A, Sebastian A, Kohli V, Jabbour N. Management of biliary stricture guided by the Spyglass Direct Visualization System in a liver transplant recipient: an innovative approach. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67 (7): 1201–1203. doi: 10.1016/j.gie.2007.10.055.
31. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, Vogel W. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12 (5): 718–725. doi: 10.1002/lt.20644.
32. Moy BT, Birk JW. A Review on the Management of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Transl Hepatol*. 2019; 7 (1): 61–71. doi: 10.14218/JCTH.2018.00028.
33. Jang SI, Cho JH, Lee DK. Magnetic Compression Anastomosis for the Treatment of Post-Transplant Biliary Stricture. *Clin Endosc*. 2020; 53 (3): 266–275. doi: 10.5946/ce.2020.095.
34. Монахов АР, Миронков БЛ, Восканов МА, Мещеряков СВ, Азоев ЭТ, Семаш КО и др. Лечение стриктур билиодigestивного анастомоза после трансплантации левого латерального сектора печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (3): 18–25. Monakhov AR, Mironkov BL, Voskanov MA, Meshcheryakov SV, Azoev ET, Semash KO et al. Treatment of biliodigestive anastomotic strictures after transplantation of left lateral segment of the liver. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (3): 18–25. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-18-25>.
35. Monakhov A, Mironkov B, Tsiroulnikova O, Voskanov M, Dzhanbekov T, Semash K et al. Interventional Radiology in Complication Management after Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018; 102 (Suppl 7): S150. doi: 10.1097/01.tp.0000542777.01469.8e.
36. Гомье СВ, Восканов МА, Монахов АР, Семаш КО. Роль эндоваскулярных и эндобилиарных методов в лечении осложнений после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 140–148. Gautier SV, Voskanov MA, Monakhov AR, Semash KO. The role of endovascular and endobiliary methods in the treatment of post-liver transplant complications. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 140–148. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-140-148>.
37. Arain MA, Attam R, Freeman ML. Advances in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19 (5): 482–498. doi: 10.1002/lt.23624.
38. Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (10): 2230–2236. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00797.x.
39. Fasullo M, Shah T, Zhou H, Siddiqui MS. Post-Transplant Biliary Strictures: An Updated Review. *Semin Liver Dis*. 2022; 42 (2): 225–232. doi: 10.1055/s-0042-1744144.
40. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledocho-choledochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55 (2): 224–231. doi: 10.1067/mge.2002.120813.
41. Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, Long WB, Lucey MR, Olthoff K et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplan-

- tation. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52 (1): 55–63. doi: 10.1067/mge.2000.106687.
42. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transpl.* 2003; 9 (3): 285–289. doi: 10.1053/jlts.2003.50015.
43. Pan B, Liu W, Ou YJ, Zhang YQ, Jiang D, Li YC et al. Gastroduodenal artery disconnection during liver transplantation decreases non-anastomotic stricture incidence. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2023; 22 (1): 28–33. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.09.013.
44. Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int.* 2003; 23 (3): 156–162. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00823.x.
45. Gambaccini D, Ruggiero L, Marciano E. Cholangioscopy in Recurrent Cholangitis after Liver Transplantation: Selective Guidewire Cannulation of Non-anastomotic Biliary Stricture. *J Gastrointest Liver Dis.* 2022; 31 (4): 381. Published 2022 Dec 16. doi: 10.15403/jgld-4552.
46. Boeva I, Karagyozov PI, Tishkov I. Post-liver transplant biliary complications: Current knowledge and therapeutic advances. *World J Hepatol.* 2021; 13 (1): 66–79. doi: 10.4254/wjh.v13.i1.66.
47. Suo L, Liang X, Zhang W, Ma T, Gao Z. Risk Factors Related to Early Biliary Complications After Liver Transplantation: a Single-Center Analysis. *Transplant Proc.* 2023; 55 (1): 164–169. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.12.007.
48. Kim ES, Lee BJ, Won JY, Choi JY, Lee DK. Percutaneous transhepatic biliary drainage may serve as a successful rescue procedure in failed cases of endoscopic therapy for a post-living donor liver transplantation biliary stricture. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69 (1): 38–46. doi: 10.1016/j.gie.2008.03.1113.
49. Parsi MA, Stevens T, Dumot JA, Zuccaro G Jr. Endoscopic therapy of recurrent acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76 (4): 225–233. doi: 10.3949/ccjm.76a.08017.
50. Nasr JY, Slivka A. Endoscopic approach to the post liver transplant patient. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2013; 23 (2): 473–481. doi: 10.1016/j.giec.2012.12.014.
51. Kinner S, Dechêne A, Paul A, Umutlu L, Ladd SC, de Dechêne EM et al. Detection of biliary stenoses in patients after liver transplantation: is there a different diagnostic accuracy of MRCP depending on the type of biliary anastomosis? *Eur J Radiol.* 2011; 80 (2): e20–e28. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.06.003.
52. Shah JN, Haigh WG, Lee SP, Lucey MR, Brensinger CM, Kochman ML et al. Biliary casts after orthotopic liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98 (8): 1861–1867. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07617.x.
53. Buxbaum JL, Biggins SW, Bagatelas KC, Ostroff JW. Predictors of endoscopic treatment outcomes in the management of biliary problems after liver transplantation at a high-volume academic center. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73 (1): 37–44. doi: 10.1016/j.gie.2010.09.007.
54. Chatterjee S, Das D, Hudson M, Bassendine MF, Scott J, Oppong KE et al. Mucocele of the cystic duct remnant after orthotopic liver transplant: a problem revisited. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9 (3): 214–216.
55. Park TY, Lee SK, Nam K, Oh D, Song TJ, Park DH et al. Spontaneous hemobilia after liver transplantation: Frequency, risk factors, and outcome of endoscopic management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32 (3): 583–588. doi: 10.1111/jgh.13497.
56. Parsi MA. Hemobilia: endoscopic, fluoroscopic, and cholangioscopic diagnosis. *Hepatology.* 2010; 52 (6): 2237–2238. doi: 10.1002/hep.23948.
57. Shinjo K, Matsubayashi H, Matsui T, Kawata N, Uemura S, Yamamoto Y, Ono H. Biliary hemostasis using an endoscopic plastic stent placement for uncontrolled hemobilia caused by transpapillary forceps biopsy (with video). *Clin J Gastroenterol.* 2016; 9 (2): 86–88. doi: 10.1007/s12328-016-0637-8.
58. Goenka MK, Harwani Y, Rai V, Goenka U. Fully covered self-expandable metal biliary stent for hemobilia caused by portal biliopathy. *Gastrointest Endosc.* 2014; 80 (6): 1175. doi: 10.1016/j.gie.2014.03.029.
59. Torres V, Martinez N, Lee G, Almeda J, Gross G, Patel S, Rosenkranz L. How do we manage post-OLT redundant bile duct? *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (16): 2501–2506. doi: 10.3748/wjg.v19.i16.2501.
60. Choi JH, Lee SK. Percutaneous transhepatic cholangioscopy: does its role still exist? *Clin Endosc.* 2013; 46 (5): 529–536. doi: 10.5946/ce.2013.46.5.529.
61. Heidenhain C, Rosch R, Neumann UP. Hepatobiliäre Anastomosentechniken [Hepatobiliary anastomosis techniques]. *Chirurg.* 2011; 82 (1): 7–10, 12–13. doi: 10.1007/s00104-010-1902-x.
62. Baker TB, Zimmerman MA, Goodrich NP, Samstein B, Pomfret EA, Pomposelli JJ et al. Biliary reconstructive techniques and associated anatomic variants in adult living donor liver transplantations: The adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study experience. *Liver Transpl.* 2017; 23 (12): 1519–1530. doi: 10.1002/lt.24872.
63. Magro B, Tacelli M, Mazzola A, Conti F, Celsa C. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019; 10 (1): 76–92. doi: 10.21037/hbsn.2019.09.01.
64. Dumortier J, Chambon-Augoyard C, Guillaud O, Piocche M, Rivory J, Valette PJ et al. Anastomotic biliary stricture after adult liver transplantation: A retrospective study over 20 years in a single center. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Sep; 44 (4): 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.08.008>.
65. Melcher ML, Pomposelli JJ, Verbesey JE, McTaggart RA, Freise CE, Ascher NL et al. Comparison of biliary complications in adult living-donor liver transplants performed at two busy transplant centers. *Clin Transplant.* 2010; 24 (5): 137–144. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01189.x>.
66. Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Fujita S et al. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations. *World J Surg.*

- 2001; 25 (10): 1300–1307. doi: 10.1007/s00268-001-0114-4.
67. Germani G, Ferrarese A, Adam R, Karam V, Belli L, O’Grady J et al. Influence of Donor and Recipient Gender on Liver Transplantation Outcomes in Europe: A Eltr Study. *J Hepatol.* 2016; 64 (2): 537–538. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(16\)00956-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(16)00956-9).
68. Hwang S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS et al. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12 (5): 831–838. doi: 10.1002/lt.20693.
69. Marubashi S, Dono K, Nagano H, Kobayashi S, Takeada Y, Umeshita K et al. Biliary reconstruction in living donor liver transplantation: technical invention and risk factor analysis for anastomotic stricture. *Transplantation.* 2009; 88 (9): 1123–1130. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ba184a.
70. Castaldo ET, Pinson CW, Feurer ID, Wright JK, Gordon DL, Kelly BS, Chari RS. Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results. *Liver Transpl.* 2007; 13 (2): 234–238. doi: 10.1002/lt.20986.
71. Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Kiuchi T et al. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: Comparison of different techniques in 321 recipients. *Ann Surg.* 2006; 243 (4): 559–566. doi: 10.1097/01.sla.0000206419.65678.2e.
72. Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H et al. Biliary strictures in living donor liver transplantation: incidence, management, and technical evolution. *Liver Transpl.* 2006; 12 (6): 979–986. doi: 10.1002/lt.20740.
73. Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, Ohdan H, Fudaba Y, Amano H et al. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment. *World J Surg.* 2007; 31 (11): 2222–2229. doi: 10.1007/s00268-007-9217-x.
74. Mita A, Hashikura Y, Masuda Y, Ohno Y, Urata K, Nakazawa Y et al. Nonsurgical policy for treatment of bilioenteric anastomotic stricture after living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2008; 21 (4): 320–327. doi: 10.1111/j.1432-2277.2007.00609.x.
75. Гомье СВ, Монахов АР, Цирульникова ОМ, Латыпов РА, Джанбеков ТА, Мещеряков СВ и др. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра. *Альманах клинической медицины.* 2020; 48 (3): 162–170. Gautier SV, Monakhov AR, Tsiroulnikova OM, Latypov RA, Dzhanbekov TA, Meshcheryakov SV et al. Split liver transplantation: a single center experience. *Almanac Of Clinical Medicine.* 2020; 48 (3): 162–170. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-031.
76. Гомье СВ, Цирульникова ОМ, Мойсюк ЯГ, Ахаладзе ДГ, Цирульникова ИЕ, Силина ОВ и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16 (3): 54–62. Gautier SV, Tsiroulnikova OM, Moysyuk YG, Akhaladze DG, Tsiroulnikova IE, Silina OV et al. Liver transplantation in children: six-year experience analysis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; 16 (3): 54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-54-62>.
77. Sanada Y, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Iharra Y, Mizuta K. Biliary Complications Following Pediatric Living Donor Liver Transplantation: Risk Factors, Treatments, and Prognosis. *Transplantation.* 2019; 103 (9): 1863–1870. doi: 10.1097/TP.0000000000002572.
78. Ando H, Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, Kawai Y. Biliary reconstruction with wide-interval interrupted suture to prevent biliary complications in pediatric living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18 (1): 26–31. doi: 10.1007/s00534-010-0301-5.
79. Монахов АР, Джанбеков ТА, Мещеряков СВ, Семаш КО, Хизроев ХМ, Восканов МА. Каркасное дренирование желчных протоков при билиарной реконструкции при трансплантации левого латерального сектора печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (S): 74. Monakhov AR, Dzhanbekov TA, Meshcheryakov SV, Semash KO, Khizroev KhM, Voskanov MA. Karkasnoe drenirovaniye zhelchnykh protokov pri biliarnoy rekonstruktsii pri transplantatsii levogo lateral'nogo sektora pecheni. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (S): 74.
80. Гомье СВ, Монахов АР, Цирульникова ОМ, Джанбеков ТА, Мещеряков СВ, Семаш КО. Ретроспективный анализ применения модификации билиарной реконструкции при трансплантации левого латерального сектора печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017; 19 (S): 92–93. Gautier SV, Monakhov AR, Tsirul'nikova OM, Dzhanbekov TA, Meshcheryakov SV, Semash KO. Retrospektivnyy analiz primeneniya modifikatsii biliarnoy rekonstruktsii pri transplantatsii levogo lateral'nogo sektora pecheni. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017; 19 (S): 92–93.
81. Gautier S, Monakhov A, Tsiroulnikova O, Dzhanbekov T, Meshcheryakov S, Semash K et al. Retrospective Analysis of Using the Modified in Pediatric Recipients of Left Lateral Segment Liver Graft. *Transplantation.* 2018; 102 (Suppl 7): S153. doi: 10.1097/01.tp.0000542783.78359.bf.
82. Scatton O, Meunier B, Cherqui D, Boillot O, Sauvanet A, Boudjema K et al. Randomized trial of cholecodochodochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 2001; 233 (3): 432–437. doi: 10.1097/00000658-200103000-00019.
83. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochodochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009; 250 (5): 766–771. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bd920a.
84. Barbas AS, Goldaracena N, Dib MJ, Al-Adra DP, Aravinthan AD, Lilly LB et al. Early Intervention With Live Donor Liver Transplantation Reduces Resource Utilization in NASH: The Toronto Experience. *Transplant Direct.* 2017 May 10; 3 (6): e158. doi: 10.1097/TXD.0000000000000674.

85. Reichman TW, Katchman H, Tanaka T, Greig PD, McGilvray ID, Cattral MS et al. Living donor versus deceased donor liver transplantation: a surgeon-matched comparison of recipient morbidity and outcomes. *Transpl Int.* 2013 Aug; 26 (8): 780–787. doi: 10.1111/tri.12127.
86. Lei J, Yan L, Wang W. Comparison of the outcomes of patients who underwent deceased-donor or living-donor liver transplantation after successful downstaging therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov; 25 (11): 1340–1346. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283622743.
87. Li C, Mi K, Wen Tf, Yan Ln, Li B, Yang Jy et al. Outcomes of Patients with Benign Liver Diseases Undergoing Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplantation. *PLoS One.* 2011; 6 (11): e27366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027366>.
88. Chok KS, Fung JY, Chan AC, Dai WC, Sharr WW, Cheung TT et al. Comparable Short- and Long-term Outcomes in Living Donor and Deceased Donor Liver Transplantations for Patients With Model for End-stage Liver Disease Scores ≥ 35 in a Hepatitis-B Endemic Area. *Ann Surg.* 2017 Jan; 265 (1): 173–177. doi: 10.1097/SLA.0000000000001671.
89. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wei WI, Chan SC, Yong BH, Wong J. Operative outcomes of adult-to-adult right lobe live donor liver transplantation: a comparative study with cadaveric whole-graft liver transplantation in a single center. *Ann Surg.* 2006 Mar; 243 (3): 404–410. doi: 10.1097/01.sla.0000201544.36473.a2.
90. Wan P, Zhang JJ, Li QG, Xu N, Zhang M, Chen XS et al. Living-donor or deceased-donor liver transplantation for hepatic carcinoma: a case-matched comparison. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 21; 20 (15): 4393–4400. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4393.
91. Hu Z, Qian Z, Wu J, Zhou J, Zhang M, Zhou L, Zheng S. Clinical outcomes and risk factors of hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation: A multi-centre comparison of living donor and deceased donor transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Jun; 40 (3): 315–326. doi: 10.1016/j.clinre.2015.08.003.
92. Kim DS, Yu YD, Jung SW, Yang KS, Seo YS, Um SH, Suh SO. Balanced approach can help initial outcomes: analysis of initial 50 cases of a new liver transplantation program in East Asia. *Ann Surg Treat Res.* 2014 Jul; 87 (1): 22–27. doi: 10.4174/astr.2014.87.1.22. Epub 2014 Jun 24.
93. Kim EJ, Lim S, Chu CW, Ryu JH, Yang K, Park YM et al. Clinical Impacts of Donor Types of Living vs. Deceased Donors: Predictors of One-Year Mortality in Patients with Liver Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2017 Aug; 32 (8): 1258–1262. doi: 10.3346/jkms.2017.32.8.1258.
94. Jiang L, Yan L, Tan Y, Li B, Wen T, Yang J, Zhao J. Adult-to-adult right-lobe living donor liver transplantation in recipients with hepatitis B virus-related benign liver disease and high model end-stage liver disease scores. *Surg Today.* 2013 Sep; 43 (9): 1039–1048. doi: 10.1007/s00595-013-0539-z. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23467980.
95. Латыпов РА. Сплит-трансплантация печени: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019; 125. *Latypov RA. Split-transplantatsiya pecheni.* [Dissertation]. M., 2019; 215.
96. Dalzell C, Vargas PA, Soltys K, Dipaola F, Mazariagos G, Oberholzer J, Goldaracena N. Living Donor Liver Transplantation vs. Split Liver Transplantation Using Left Lateral Segment Grafts in Pediatric Recipients: An Analysis of the UNOS Database. *Transpl Int.* 2022 Mar 22; 36: 10437. doi: 10.3389/ti.2022.10437.
97. Yoon KC, Song S, Lee S, Kim OK, Hong SK, Yi NJ et al. Outcomes of Split Liver Transplantation vs Living Donor Liver Transplantation in Pediatric Patients: A 5-Year Follow-Up Study in Korea. *Ann Transplant.* 2022 May 3; 27: e935682. doi: 10.12659/AOT.935682.
98. Diamond IR, Fecteau A, Millis JM, Losanoff JE, Ng V, Anand R, Song C; SPLIT Research Group. Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report From Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). *Ann Surg.* 2007 Aug; 246 (2): 301–310. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180caa415.
99. Liu JY, Zhang JR, Sun LY, Zhu ZJ, Wei L, Qu W et al. Impact of cytomegalovirus infection on biliary disease after liver transplantation – maybe an essential factor. *World J Clin Cases.* 2021 Dec 16; 9 (35): 10792–10804. doi: 10.12998/wjcc.v9.i35.10792.
100. Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr; 9 (4): 447–466. doi: 10.1586/17474124.2015.967761.

Статья поступила в редакцию 29.01.2024 г.
The article was submitted to the journal on 29.01.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-91-98

ЗНАЧЕНИЕ МОНИТОРИНГА АНТИ-HLA АНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*В.О. Александрова¹, И.В. Дмитриев^{1, 2}, Н.В. Боровкова^{1, 2}, А.Г. Балкаров¹⁻³,
Н.А. Мушта¹, Н.В. Шмарина^{1, 2}, Н.В. Доронина¹, К.Е. Лазарева^{1, 4}*

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

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

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского

менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российской Федерации

Введение. Несмотря на совершенствование протоколов иммunoупрессивной терапии, иммunoологические осложнения остаются одной из ведущих причин утраты функции нефротрансплантата. Определение уровня предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA антител (АТ) показало высокую значимость в современной диагностике отторжения и оценке эффективности противокризовой терапии. **Цель исследования:** анализ частоты встречаемости и специфичности предсуществующих и *de novo* синтезированных, в том числе донор-специфических, анти-HLA антител, оценка их влияния на развитие острого криза отторжения и исходы трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 637 реципиентов, перенесших трансплантацию почки от посмертных доноров в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2020-го по 2022 г. Было выполнено определение предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA АТ, в том числе донор-специфических (Donor-Specific Antibodies – DSA), оценено их влияние на частоту развития острого криза отторжения (ОКО) в раннем послеоперационном периоде и функцию нефротрансплантатов. **Результаты.** У несенсибилизованных пациентов частота ОКО составила 10,7% (n = 58), первичную начальную функцию трансплантата отметили у 354 пациентов (65,6%), удовлетворительную функцию при выписке – у 377 пациентов (70%). Предсуществующие анти-HLA АТ обнаружили у 97 реципиентов (15,2%), развитие ОКО в этой группе отметили у 14 реципиентов (14,4%), первичную начальную функцию – у 51 (52,6%), удовлетворительную функцию при выписке – у 62 (63,9%). Синтез *de novo* анти-HLA АТ после трансплантации отметили у 70 (11%) пациентов, ОКО – у 10 из них (16,7%), первичную функцию – у 38 (54,3%), удовлетворительную функцию при выписке – у 43 (61,4%). Синтез DSA выявили у 10 пациентов, у 5 (50%) из них диагностировали ОКО, первичную начальную функцию и удовлетворительную функцию при выписке отметили у 3 (30%) реципиентов. **Выводы.** Наличие предсуществующих и/или синтез *de novo* анти-HLA АТ после трансплантации почки при рационально подобранной иммunoупрессивной терапии статистически значимо не влияло на ранние исходы функционирования трансплантатов, однако синтез DSA статистически значимо повышал частоту острого отторжения, дисфункции нефротрансплантата и увеличивал сроки восстановления азотовыделительной функции.

Ключевые слова: анти-HLA антитела, предсуществующие анти-HLA антитела, *de novo* анти-HLA антитела, донор-специфические анти-HLA антитела, острое отторжение нефротрансплантата.

Для корреспонденции: Александрова Вероника Олеговна. Адрес: 129090, Москва, Грохольский переулок, 12. Тел. (920) 687-82-75. E-mail: AleksandrovaVO@sklif.mos.ru

Corresponding author: Veronika Aleksandrova. Address: 12, Grokholsky lane, Moscow, 129090, Russian Federation. Phone: (920) 687-82-75. E-mail: AleksandrovaVO@sklif.mos.ru

DIAGNOSTIC VALUE OF ANTI-HLA ANTIBODY MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF IMMUNOLOGICAL COMPLICATIONS FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION

V.O. Aleksandrova¹, I.V. Dmitriev^{1, 2}, N.V. Borovkova^{1, 2}, A.G. Balkarov¹⁻³, N.A. Mushta¹, N.V. Shmarina^{1, 2}, N.V. Doronina¹, K.E. Lazareva^{1, 4}

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

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

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Introduction. Despite improvements in immunosuppressive therapy procedures, immunological complications continue to be a major cause of kidney graft loss. The level of pre-existing and *de novo* synthesized anti-HLA antibodies (AB) has shown high significance in modern diagnosis of graft rejection and assessment of the efficacy of anti-crisis therapy. **Objective:** to analyze the frequency and specificity of pre-existing and *de novo* synthesized (including donor-specific), anti-HLA antibodies, to assess their impact on acute rejection crisis and kidney transplant (KT) outcomes in the early postoperative period. **Materials and methods.** We retrospectively analyzed the treatment outcomes of 637 patients, who received a deceased-donor kidney transplant at Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care from 2020 to 2022. Pre-existing and *de novo* synthesized anti-HLA AB, including donor-specific antibodies (DSA), were determined and their impact on the incidence of acute rejection crisis (ARC) in the early postoperative period and on kidney graft function was assessed. **Results.** In non-sensitized patients, the ARC rate was 10.7% (n = 58), primary initial graft function was noted in 354 patients (65.6%), and satisfactory function at discharge was observed in 377 patients (70%). Pre-existing anti-HLA AB was detected in 97 recipients (15.2%); ARC developed in 14 recipients (14.4%) from this group, 51 (52.6%) patients had primary initial function, and 62 (63.9%) exhibited satisfactory function at discharge. *De novo* anti-HLA AB synthesis after transplantation was noted in 70 (11%) patients, ARC in 10 of them (16.7%), 38 (54.3%) had primary function, and 43 (61.4%) had satisfactory function at discharge. DSA synthesis was detected in 10 patients, ARC was diagnosed in 5 (50%) of them, primary initial function and satisfactory function at discharge were noted in 3 (30%) recipients. **Conclusions.** The presence of pre-existing and/or *de novo* anti-HLA AB synthesis after KT under rationally selected immunosuppressive therapy did not statistically significantly affect the early outcomes of graft function. However, DSA synthesis statistically significantly increased the incidence of acute rejection, kidney graft dysfunction and increased the time of recovery of nitrogen excretory function.

Keywords: *anti-HLA antibodies, pre-existing anti-HLA antibodies, de novo anti-HLA antibodies, donor-specific anti-HLA antibodies, acute kidney graft rejection.*

ВВЕДЕНИЕ

По данным регистра Российского диализного общества, по состоянию на 2020 г. в Российской Федерации заместительную почечную терапию (ЗПТ) получали 60 547 пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии (ХБП 5-й ст.), что соответствовало показателю 414,2 человек на 1 млн населения. Общее количество пациентов, получавших терапию диализными методами ЗПТ, составило 50 563 человека (83,5% от числа получавших ЗПТ в целом), доля пациентов на гемодиализе составила более 78% в структуре ЗПТ, перitoneальный диализ получали 4,3% больных [1]. В 2022 г. в России было выполнено 1562 трансплантации почки (ТП), по сравнению с 2021 г. их число увеличилось на 12,9% (+178 трансплантаций почки) [2]. Трансплантация почки является оптимальным методом ЗПТ, так как не только увеличивает продолжительность жизни пациентов,

но и обеспечивает более высокое качество жизни и оптимальный уровень медико-социальной реабилитации [3–5].

Несмотря на совершенствование протоколов иммunoисupрессивной терапии, иммунологические осложнения остаются одной из ведущих причин утраты функции нефротрансплантата [6]. Приблизительно 5–10% реципиентов в течение первого года после пересадки почки возвращаются на ЗПТ в связи с дисфункцией трансплантата [7].

Гены главного комплекса гистосовместимости и кодируемые ими лейкоцитарные антигены – ключевые факторы, определяющие выживаемость почечных трансплантатов [8]. Известно, что именно несовместимость лейкоцитарных антигенов человека (human leucocyte antigens, HLA) в паре «донор–реципиент» в случае недостаточной профилактической противокризовой терапии вызывает иммунный ответ

против трансплантата, приводящий в конечном итоге к его разрушению. Определение уровня предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA AT имеет высокую значимость в диагностике отторжения и оценке эффективности противокризовой терапии. По данным ряда авторов, AT к HLA обнаруживаются у более чем 30% населения, они образуются после гемотрансфузий, беременностей или предыдущих трансплантаций [9,10]. При этом AT к донорским антигенам могут также образовываться *de novo*, увеличивая риск развития антитело-опосредованного острого и хронического отторжения и ухудшая прогноз выживаемости почечного аллотрансплантата (ПАТ) [11]. Одной из основных причин активации эндотелия ПАТ является связывание циркулирующих донор-специфических антител против человеческого лейкоцитарного антигена (анти-HLA-DSA) с эндотелиальными клетками, что способствует процессу антитело-опосредованного отторжения (АОО). Анти-HLA DSA также связаны с повышенным риском отторжения и потери ПАТ [12,13]. По данным разных источников, острое АОО встречается у 7% пациентов, но может достигать 50% у пациентов с HLA-несовместимыми трансплантатами [14].

Применяемые в настоящее время иммунодепрессанты обладают исключительно мощным, блокирующим отторжение действием, однако ни один из них не является антигенспецифическим [15]. Тщательный иммунологический скрининг до и после трансплантации имеет первостепенное значение для минимизации риска АОО, чтобы обеспечить сохранность и максимальную эффективность функционирования ПАТ. В настоящее время опубликовано немало работ относительно роли предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA AT в развитии ОКО после трансплантации почки, однако в нашей стране подобный анализ не проводился, что и обусловило выполнение нами настоящего исследования.

Цель работы: анализ частоты встречаемости и специфичности предсуществующих и *de novo* синтезированных, в том числе донор-специфических, анти-HLA антител, оценка их влияния на развитие острого криза отторжения и исходы трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2020-го по 2022 г. выполнили 637 одногруппных трансплантаций почек от посмертных доноров.

Критерии включения и невключение в исследование

Критерии включения: технически успешная трансплантация почки от посмертного донора, вы-

полненная оценка уровня предсуществующих анти-HLA AT (так называемая «нулевая точка»).

Критерии невключения: сочетанная трансплантация с другими солидными органами (почка + печень, почка + поджелудочная железа), трансплантации почки от живого родственного донора, технически неуспешные операции (интраоперационное удаление трансплантата); отсутствие «нулевой точки» по анти-HLA AT.

Реципиенты

Исследуемая группа была представлена 388 мужчинами (60,9%) и 249 женщинами (39,1%), медиана возраста пациентов составила 43 [35–53] года. До трансплантации 566 пациентов (88,8%) получали заместительную почечную терапию (ЗПТ): 434 человека (68,1%) посредством гемодиализа, 132 реципиента (20,7%) – перitoneального диализа; 220 (34,5%) реципиентов имели первую группу крови 0(I), 248 (38,9%) – вторую A(II), 127 (20%) – третью B(III) и 42 (6,6%) – четвертую AB(IV).

Иммунологическая совместимость/несовместимость

Медиана числа совпадений (совместимости) по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент» по I классу составила 1 [0; 1] антиген (25 [0; 25%]); по II классу – 1 [0; 1] антиген (50 [0; 50%]), медиана общей совместимости – 2 [1; 2] антигена (33,3 [16,7; 33,3%]). Медиана числа несовпадений по I классу, соответственно, составила 3 [3; 4] антигена (75 [75; 100%]), по II классу 1 [1; 2] антиген (50 [50; 100%]), медиана общей несовместимости по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент» составила 4 [4; 5] антигена (66,7 [66,7; 83,3%]).

Особенности трансплантации почки

У большинства пациентов (n = 565, 88,7%) трансплантация почки была первичной, у 67 (10,5%) – повторной (второй), у 7 (0,8%) – повторной (третьей) трансплантацией.

Особенности иммуносупрессивной терапии

В послеоперационном периоде пациенты получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию ИСТ: у 559 реципиентов (87,7%) в качестве ингибитора кальциневрина назначали таクロлимус, у 78 (12,3%) – циклоспорин. В качестве второго компонента ИСТ 612 реципиентов (96%) принимали препараты миофеноловой группы, 19 реципиентов (3%) – ингибиторы mTOR (эверолимус), 6 пациентов (1%) – азатиоприн. В качестве индукционной ИСТ у 531 пациента (83,3%) использовали моноклональные антитела (базиликсимаб), у 66 (10,4%) – поликлональные антитела, из них

антитимоцитарный кроличий иммуноглобулин получили 58 пациентов (9,1%) и антитимоцитарный лошадиный иммуноглобулин – 8 реципиентов (1,3%). У 40 пациентов (6,3%) в состав индукционной ИСТ моно- или поликлональные антитела не входили.

Определение предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA антител

При постановке в лист ожидания у всех пациентов в венозной крови определяли анти-HLA AT к антигенам I и II классов HLA. Исследование проводили на платформе Luminex, использовали наборы LABScreen (ONE LAMBDA, США) и LIFE CODES Lifescreen Deluxe (IMMUCOR, США). При значениях MFI (mean fluorescence intensity – средняя интенсивность флуоресценции) менее 500 ед. антитела к HLA считали отрицательными. Под *de novo* анти-HLA AT понимали антитела к антигенам HLA, которые появлялись после трансплантации, или при увеличении уровня предсуществующих анти-HLA AT после трансплантации более чем на 10% от исходного уровня MFI. *De novo* анти-HLA AT, синтезированные в посттрансплантационном периоде, но не выявлявшиеся при контрольном исследовании, относили к «преходящим». *De novo* анти-HLA AT, синтезированные после трансплантации и обнаруживаемые при контрольном исследовании, относили к «стойким».

Определение донор-специфических антител (Donor-Specific Antibodies – DSA)

У пациента в венозной крови проводили идентификацию антител к HLA на платформе Luminex с помощью реагентов LIFE CODES LSA Class I и LIFE CODES LSA Class II (IMMUCOR, США). Выявленные у реципиента специфичности анти-HLA AT сравнивали с данными HLA типирования донора – так называемый «виртуальный кросс-матч». Совпадение выявленных AT реципиента с антигенами главного комплекса гистосовместимости донора расценивали как наличие у реципиента DSA.

Диагностика острого отторжения

При наличии одного или нескольких симптомов – снижение диуреза, появление боли в области трансплантата почки, субфебрильная температура тела при отсутствии источника инфекции, необоснованный подъем показателей азотистых шлаков (креатинина сыворотки крови и мочевины крови) после исключения других причин дисфункции трансплантата, изменение ультразвуковой картины в динамике (появление признаков отека трансплантата, ухудшение характеристик кровоснабжения), повышение уровня *de novo* анти-HLA антител на фоне или без снижения целевой концентрации ингибиторов кальциневрина в крови – выполняли пунктационную биопсию нефро-

трансплантата под ультразвуковым наведением. Диагноз отторжения выставляли на основании сочетания клинических и морфологических признаков.

Распределение пациентов на группы

Для оценки влияния предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-HLA антител на частоту ОКО и исходы трансплантации почки пациентов разделили на следующие группы: I_{sens-} и I_{sens+} и I_{de novo-} и I_{de novo+} соответственно. Кроме того, исходя из наличия/отсутствия DSA пациенты были распределены на группы I_{DSA-} и I_{DSA+}. Указанные группы статистически значимо не отличались по основными характеристикам (возраст, пол, индекс массы тела, вид и продолжительность ЗПТ, группа крови ($p > 0,05$).

Методы статистической обработки

Статистический анализ проводили с использованием программ StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics v 24 (IBM, США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели описывали с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для расчета выживаемости пациентов и трансплантатов использовали метод Каплана–Майера. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сроки наблюдения

Мониторинг уровня анти-HLA антител выполняли в течение госпитального периода после трансплантации почки, медиана продолжительности госпитализации составила 19 [15–27] суток.

Предсуществующие анти-HLA антитела

Предсуществующие анти-HLA AT выявили у 97 реципиентов (15,2%), из них у 36 пациентов после повторных (вторых) трансплантаций и у 3 пациентов после повторных (третих) трансплантаций. AT к антигенам класса I HLA отметили у 68 пациентов (10,7%), их уровень варьировал от 505 до 14 444 MFI, медиана уровня составила 1332 [657–4093] MFI; антитела к антигенам класса II HLA отметили у 61 пациента, их уровень был в диапазоне от

503 до 14 116 MFI, медиана уровня составила 1724 [794–7550] MFI; у 32 пациентов определяли повышенный уровень предсуществующих анти-HLA AT к антигенами обоих классов. В течение всего периода наблюдения после трансплантации у 38 исходно сенсибилизованных пациентов синтеза антител к антигенам HLA отмечено не было.

De novo синтезированные анти-HLA антитела

В раннем посттрансплантационном периоде синтез *de novo* анти-HLA AT отметили у 70 пациентов (11%), 37 из них не были сенсибилизированы до операции. У 56 реципиентов отметили синтез «стойких» AT, у 14 пациентов – «преходящих» AT. У 33 пациентов выявили *de novo* анти-HLA AT к антигенам класса I, их уровень варьировал от 504 до 14 729 MFI, медиана уровня составила 2259 [744–7672] MFI, у 58 пациентов – к антигенам класса II, их уровень был в диапазоне от 506 до 17 115 MFI, медиана уровня составила 2983 [917–9699] MFI, у 21 пациента – к антигенам обоих классов HLA. Сроки их выявления варьировали в пределах от 7 до 46 суток, медиана сроков выявления составила 9 [7–13] суток.

Донор-специфические антитела

В результате идентификации и сопоставления с антигенами донора DSA выявили у 10 реципиентов: у двух пациентов – к антигенам класса I и у трех – к антигенам класса II, у пяти пациентов – к антигенам обоих классов.

Сравнительная характеристика ОКО и исходов трансплантации почки пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1–3.

Противокризовая терапия

Развитие ОКО на госпитальном этапе отметили у 72 реципиентов, из них 14 реципиентов были сенсибилизированы до трансплантации, у 10 отметили синтез *de novo* анти-HLA антител. В составе противокризовой терапии у 70 пациентов использовали пульс-терапию глюкокортикоидами: у 17 из них ее использовали в составе комбинированной противокризовой терапии, у 53 пациентов – в качестве монотерапии, ее курсовая доза варьировала от 500 до 1500 мг, медиана составила 1000 [1000–1250] мг. Инфузии поликлональных антител у 12 пациентов использовали в составе комбинированной противокризовой терапии, лишь у 2 реципиентов – в качестве монотерапии, медиана количества введений составила 10 [7–10], медиана курсовой дозы – 475 [425–3250] мг. В абсолютном большинстве наблюдений ($n = 12$) плазмаферезы использовали в составе комбинированной противокризовой терапии и только у 1 реципиента в качестве монотерапии, медиана количества сеансов плазмаферезов составила 3,5 [3–4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация почки остается наилучшим методом заместительной почечной терапии, обеспечивающим максимально возможную продолжительность жизни, а также качество жизни и социально-медицинской реабилитации. Большой проблемой современной мировой трансплантации является несо-

Таблица 1

Сравнительная характеристика исходов трансплантации в группах I_{sens-} и II_{sens+} Comparative characteristics of transplant outcomes in I_{sens-} and II_{sens+} groups

Параметр	I _{sens-} (n = 540)	II _{sens+} (n = 97)	p
Иммунологические осложнения			
Острый криз отторжения, n (%)	58 (10,7)	14 (14,4)	0,29
Сроки возникновения отторжения*, сут	10 [6; 17]	8 [4; 11]	0,35
Пульс-терапия метилпреднизолоном, n (%)	55 (95)	13 (93)	0,35
Поликлональные антитела, n (%)	12 (20,7)	2 (14,3)	0,92
Плазмообмен, n (%)	8 (13,8)	5 (35,7)	0,02**
Исходы			
Функция первичная/отсроченная, n (%)	354 (65,6) / 186 (34,4)	51 (52,6) / 46 (47,4)	0,01**
Сроки нормализации азотемии, сут	8 [5; 13]	9 [4; 15]	0,45
Удовлетворительная функция ПАТ при выписке, n (%)	377 (70)	62 (64)	0,31
Дисфункция ПАТ, n (%)	142 (26,2)	25 (25,8)	0,96
Нефункционирующий ПАТ, n (%):	16 (3)	8 (8,4)	0,01**
– госпитальное удаление ПАТ	5 (0,9)	1 (1)	0,9
– при выписке продолжение ЗПТ	11 (2)	7 (7,2)	0,004**
Госпитальная летальность, n (%)	5 (0,9)	2 (2)	0,32

Примечание. Здесь и далее в таблицах: * – Me [25%; 75%]; ** – статистически значимая разница ($p > 0,05$).

Note. Hereinafter in the tables: * – Me [25%; 75%]; ** – statistically significant difference ($p > 0,05$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика исходов трансплантации в группах I_{de novo-} и II_{de novo+}
Comparative characteristics of transplant outcomes in I_{de novo-} and II_{de novo+} groups

Параметр	I _{de novo-} (n = 567)	II _{de novo+} (n = 70)	p
Иммунологические осложнения			
Острый криз отторжения, n (%)	62 (11)	10 (16,7)	0,43
Сроки возникновения отторжения*, сут	10 [7; 19]	7 [6; 13]	0,32
Пульс-терапия метилпреднизолоном, n (%)	60 (96,7)	8 (80)	0,83
Поликлональные антитела, n (%)	10 (16,1)	4 (40)	0,03**
Плазмообмен, n (%)	6 (9,7)	6 (60)	<0,001**
Исходы			
Функция первичная/отсроченная, n (%)	366 (64,6) / 201 (35,4)	38 (54,3) / 32 (45,7)	0,09
Удовлетворительная функция ПАТ при выписке, n (%)	395 (70,4)	42 (60,9)	0,1
Сроки нормализации азотемии, сут	8 [5; 14]	9 [5; 15]	0,28
Дисфункция ПАТ при выписке, n (%)	150 (26,7)	21 (30,4)	0,51
Нефункционирующий ПАТ, n (%):	16 (2,9)	6 (8,7)	0,01**
– госпитальное удаление ПАТ	5 (0,9)	1 (1,5)	0,65
– при выписке продолжение ГД	11 (2)	5 (7,2)	<0,01**
Госпитальная летальность, n (%)	6 (1)	1 (1,4)	0,78

Таблица 3

Сравнительная характеристика исходов трансплантации в группах I_{DSA-} и II_{DSA+}
Comparative characteristics of transplant outcomes in I_{DSA-} and II_{DSA+} groups

Параметр	I _{DSA-} (n = 627)	II _{DSA+} (n = 10)	p
Иммунологические осложнения			
Острый криз отторжения, n (%)	67 (10,7)	5 (50)	<0,001**
Сроки возникновения отторжения*, сут	9 [6; 17]	14 [9; 32]	0,27
Пульс-терапия метилпреднизолоном, n (%)	64 (95,5)	4 (80)	0,003**
Поликлональные антитела, n (%)	14 (21)	0 (0)	0,63
Плазмообмен, n (%)	11 (16,4)	2 (40)	<0,001**
Исходы			
Функция первичная/отсроченная, n (%)	402 (64,1) / 225 (35,9)	3 (30) / 7 (70)	0,03**
Сроки нормализации азотемии, сут	8 [5; 13]	14,5 [8; 21]	0,1
Удовлетворительная функция ПАТ при выписке, n (%)	435 (69,4)	3 (30)	0,006**
Дисфункция ПАТ при выписке, n (%)	163 (26)	6 (60)	0,02**
Нефункционирующий ПАТ, n (%):	22 (3,5)	1 (10)	0,28
– госпитальное удаление ПАТ	6 (1)	0 (0)	0,75
– при выписке продолжение ГД	16 (2,6)	1 (10)	0,15
Госпитальная летальность, n (%)	7 (1,1)	0	0,74

ответствие между потребностью и возможностью обеспечения трансплантологической помощи пациентам с хронической болезнью почек 4–5-й стадии. Кроме того, остается достаточно высокой частота острого отторжения в раннем посттрансплантационном периоде, что способствует значимому снижению выживаемости трансплантата почки. По этой причине многими трансплантологами признается первостепенной необходимость совершенствования методов диагностики и лечения иммунологических осложнений после трансплантации почки. В доступной литературе опубликованы данные иностранных ученых, сообщающих о важности определения предсуществующих и *de novo* синтезированных анти-

HLA антител, в том числе донор-специфических, у пациентов, перенесших трансплантацию почки, однако таких работ в нашей стране было проведено критически мало.

Согласно данным иностранных авторов, повышенный уровень предсуществующих анти-HLA антител могут отмечать более чем у 25% пациентов, которым выполняют трансплантацию почки [16–18]. Зачастую клинически значимым является уровень донорской специфичности указанных антител. По данным проведенного нами исследования, предсуществующие анти-HLA антитела обнаружили у 97 реципиентов (15,2%) исследуемой группы. У сенсибилизованных пациентов отметили статистически значимо бо-

лее высокую частоту отсроченной начальной функции нефротрансплантата по сравнению с пациентами без предсуществующих анти-HLA антител (47,4 и 34,4% соответственно ($p = 0,01$). Следует отметить, что частота и сроки возникновения острого криза отторжения статистически значимо не отличались у пациентов с выявленными предсуществующими анти-HLA антителами и без таковых (14,4 и 10,7% ($p = 0,29$) и 8 [4; 11] суток и 10 [6; 17] суток ($p = 0,35$) соответственно). Это, вероятно, обусловлено более частым применением поликлональных антител в составе индукционной ИСТ в группе сенсибилизованных пациентов. Госпитальная выживаемость нефротрансплантатов была статистически значимо ниже у пациентов с предсуществующими анти-HLA антителами (91,6 и 97% соответственно ($p = 0,01$), причем частота госпитального удаления ПАТ значимо не различалась (1% по сравнению с 0,9% ($p = 0,9$), а частота нефункционирующих ПАТ с выпиской пациента для продолжения заместительной почечной терапии была значимо выше у пациентов группы $\Pi_{\text{sens}+}$ (7,2% по сравнению с 2% ($p = 0,004$)). Госпитальная выживаемость реципиентов статистически значимо не зависела от наличия/отсутствия предсуществующих анти-HLA антител (98 и 99,1% соответственно, $p = 0,32$).

По данным Jung et al., уровень *de novo* синтезированных анти-HLA антител составил 15,5%. Большинство ученых сходятся во мнении, что *de novo* синтезированные анти-HLA могут значимо повышать вероятность отсроченной функции нефротрансплантата, острого криза отторжения и снижения выживаемости почечного трансплантата, не снижая выживаемость реципиентов [19]. Синтез *de novo* анти-HLA антител отметили у 70 реципиентов (11%). При этом образование *de novo* анти-HLA антител у пациентов с предшествующей сенсибилизацией наблюдали в 34% случаев против 7,4% в группе $I_{\text{sens}-}$ ($p < 0,001$). В то же время образование *de novo* антител, согласно результатам нашего исследования, статистически значимо не повышало частоту острого криза отторжения (16,7 и 11,1% ($p = 0,43$)). У пациентов группы $I_{\text{de novo}-}$ и группы $\Pi_{\text{de novo}+}$ не было отмечено значимой разницы в частоте первичной/отсроченной начальной функции ПАТ. Несмотря на проведенную противокризовую терапию, в состав которой у пациентов группы $\Pi_{\text{de novo}+}$ достоверно чаще входили поликлональные анти-HLA антитела (40% по сравнению с 16%, $p = 0,03$) и сеансы плазмафереза (60% по сравнению с 10%, $p < 0,001$), госпитальная выживаемость ПАТ в этой группе была статистически значимо ниже (91,3% по сравнению с 97,1%, $p = 0,01$). Госпитальная выживаемость была статистически значимо ниже за счет пациентов, выписанных с нефункционирующим трансплантатом для продолжения заместительной почечной терапии (7,2% по сравнению с 2%, $p < 0,01$).

Госпитальная выживаемость реципиентов статистически значимо не различалась в группах с синтезом *de novo* анти-HLA антител и без таковых (98,6% по сравнению с 99%, $p = 0,78$).

По данным одних ученых, частота синтеза донор-специфических анти-HLA антител может достигать 10%, по данным других – приближаться к показателю в 20%. По современным представлениям, DSA способствует статистически значимому повышению частоты острого отторжения и утраты по его причине почечного трансплантата [19, 20]. В проведенном нами исследовании относительно невысокая частота синтеза *de novo* DSA (1,6%) была обусловлена тем, что пациентам, ожидающим повторную трансплантацию почки, проводили тщательный подбор органа с учетом иммунологической совместимости/несовместимости по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент», в том числе с учетом идентификации. Помимо этого, выполняли индукционную иммуносупрессивную терапию с использованием поликлональных антитимоцитарных антител в течение 4–7 дней, а также индивидуальный подбор базисной иммуносупрессивной терапии. Синтез донор-специфических анти-HLA антител статистически значимо повышал частоту отсроченной начальной функции трансплантата (70 и 35,9%, $p = 0,03$), острого криза отторжения (50 и 10,7%, $p < 0,001$), дисфункции трансплантата на момент выписки (60 и 26%, $p = 0,02$), снижал частоту удовлетворительной функции ПАТ на момент выписки реципиента (30 и 69,4%, $p = 0,006$). При этом госпитальная выживаемость ПАТ (90 и 96,5%, $p = 0,28$) и реципиентов (100 и 98,9%, $p = 0,74$) статистически значимо не различалась в группах.

ВЫВОДЫ

Таким образом, выявление пациентов с повышенным иммунологическим риском до трансплантации почки помогает рационально подобрать донора и назначить иммуносупрессивную терапию, и как следствие, улучшить результаты трансплантации почки. Особое внимание следует уделить углубленному иммунологическому обследованию с определением донор-специфических антител и подбору донорского органа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томилина НА. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5-й стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества.

- Нефрология и диализ.* 2022; 24 (4): 555–565. Andrusov AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016-2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis.* 2022; 24 (4): 555–565. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-555-565.
2. Гомье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российской трансплантоматологического общества. *Вестник трансплантоматологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 8–30. Gauquier 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. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
3. Данович ГМ. Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсяка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 848. Danovich GM. Transplantatsiya pochki / Per. s angl. pod red. Ya.G. Moysyuka. M.: GEOTAR-Media, 2013; 848.
4. Мухин НА. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / Гл. ред. Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 608. Mukhin NA. Nefrologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoie izdanie / Gl. red. N.A. Mukhin. M.: GEOTAR-Media, 2016; 608.
5. Knechtle SJ, Morris PJ. Kidney Transplantation – Principles and Practice: Expert Consult. 7th Edition. 2014; 880.
6. Столяревич ЕС, Арtyухина ЛЮ, Ким ИГ, Куренкова ЛГ, Томилина НА. Морфологические особенности позднего отторжения трансплантированной почки и их прогностическое значение. *Вестник трансплантоматологии и искусственных органов.* 2014; 16 (2): 30–38. Stolyarevich ES, Artyukhina LYu, Kim IG, Kurenkova LG, Tomilina NA. Late renal graft rejection: pathology and prognosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; 16 (2): 30–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-2-30-38>.
7. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. *Нефрология.* 2016; 20 (6): 33–41. Vatazin AV, Kildjushhevskiy AV, Fedulkina VA, Faenko AP. Renal allograft rejection mechanisms and immunotolerance. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016; 20 (6): 33–41. (In Russ.).
8. Дмитриева НГ, Яковчик ОН, Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Федулкина ВА. Система гистосовместимости при трансплантации почки. *Альманах клинической медицины.* 2014; 31: 83–87. Dmitrieva NG, Jakovchik ON, Vatazin AV, Zul'karnaev AB, Fedulkina VA. Histocompatibility system in renal transplantation. *Almanach of clinical medicine.* 2014; 31: 83–87.
9. Wehmeier C, Hönger G, Cun H, Amico P, Hirt-Minkowski P, Georgalis A et al. Donor specificity but not broadness of sensitization is associated with antibody-mediated rejection and graft loss in renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2017; 17: 2092–2102.
10. Orandi BJ, Chow EH, Hsu A, Gupta N, van Arendonk KJ, Garonzik-Wang JM et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2015 Feb; 15 (2): 489–498. doi: 10.1111/ajt.12982. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25611786; PMCID: PMC4304875.
11. O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, Potena L, Zeevi A, Djamali A, Cozzi E. The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of *De Novo* Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016; 100 (1): 39–53. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000869>.
12. Mengel M. Deconstructing interstitial fibrosis and tubular atrophy: a step toward precision medicine in renal transplantation. *Kidney Int.* 2017; 92 (3): 553–555.
13. Garg N, Parajuli S, Mandelbrot DA, Djamali A. Donor-specific antibodies in kidney transplantation: the University of Wisconsin experience. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020 Dec; 25 (6): 543–548. doi: 10.1097/MOT.0000000000000814. PMID: 33044350.
14. Davis S, Cooper JE. Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2017; 31 (1): 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.10.004>.
15. Sarwal MM. Fingerprints of transplant tolerance suggest opportunities for immunosuppression minimization. *Clin Biochem.* 2016; 49 (4–5): 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.01.007>.
16. Heinemann FM, Lindemann M, Keles D, Witzke O, Kribben A, Baba HA et al. Cumulative mean fluorescent intensities of HLA specific antibodies predict antibody mediated rejections after kidney transplantation. *HLA.* 2022; 100 (6): 553–562. doi: 10.1111/tan.14790. PMID: 36006810.
17. Salvadé I, Aubert V, Venet JP, Golshayan D, Saouli AC, Matter M et al. Clinically-relevant threshold of preformed donor-specific anti-HLA antibodies in kidney transplantation. *Hum Immunol.* 2016; 77 (6): 483–489. doi: 10.1016/j.humimm.2016.04.010. PMID: 27085791.
18. Jung HY, Kim SH, Seo MY, Cho SY, Yang Y, Choi JY et al. Characteristics and Clinical Significance of *de novo* Donor-Specific Anti-HLA Antibodies after Kidney Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2018; 33 (34): e217. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e217. PMID: 30127706.
19. Jung HY, Kim SH, Seo MY, Cho SY, Yang Y, Choi JY et al. Characteristics and Clinical Significance of *de novo* Donor-Specific Anti-HLA Antibodies after Kidney Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2018; 33 (34): e217. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e217. PMID: 30127706.
20. Lefaucheur C, Viglietti D, Hidalgo LG, Ratner LE, Bagnasco SM, Batal I et al. Complement-Activating Anti-HLA Antibodies in Kidney Transplantation: Allograft Gene Expression Profiling and Response to Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29 (2): 620–635. doi: 10.1681/ASN.2017050589. PMID: 29042454.

Статья поступила в редакцию 04.03.2024 г.
The article was submitted to the journal on 04.03.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-99-110

ТРАНСЪЮГУЛЯРНОЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЕ ПОРТОСИСТЕМНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ С ЭМБОЛИЗАЦИЕЙ ЖЕЛУДОЧНЫХ ВЕН ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

В.Л. Коробка^{1, 2}, Ю.В. Хоронько², В.Д. Пасечников^{1, 3}, Р.В. Коробка^{1, 2}, Е.С. Пак^{1, 2},
М.В. Малеванный^{1, 2}, Д.В. Пасечников³, И.А. Ашилов²

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

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

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

Цель: определить предикторы и риск развития повторных кровотечений после имплантации TIPS в сочетании с селективной эмболизацией желудочных вен у больных с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантацию печени. **Материалы и методы.** Проведено сравнительное ретроспективное исследование у 54 пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации печени в период с 2017-го по 2023 г., перенесших повторные кровотечения из варикозных вен пищевода после проведения вторичной профилактики кровотечений до включения в исследование. Проведен анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, клинических индексов, печеночной энцефалопатии, выраженности асцита, степени варикозных узлов, манометрического исследования до и после имплантации TIPS с эмболизацией желудочных вен, с расчетом градиента портального давления у больных с повторными кровотечениями (n = 16) и без них (n = 38). Методом Каплана–Майера с определением логарифмического критерия (Log-Rank) проведено сравнение пропорций пациентов. Оценку накопленных рисков проводили с помощью одновариантного и многовариантного анализа модели пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** В течение 30 недель от даты TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен у 16 из 54 больных (29,6%) развились повторные кровотечения. Выявлены факторы риска: показатели возраста, концентраций гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, креатинина, степени асцита, среднего значения уровня градиента портального давления после имплантации TIPS. Установлено, что пропорция пациентов без кровотечений была значимо большей у больных с величиной градиента портального давления ≤ 10 мм рт. ст., чем при величине этого показателя >10 мм рт. ст. (Log Rank = 0,029). Определены независимые предикторы повторных кровотечений: выраженная асцит, тромбоз шунта, показатель градиента портального давления после имплантации TIPS, показатель градиента портального давления после имплантации TIPS $<30\%$ от базального уровня. Показано, что риск развития повторных кровотечений при градиенте портального давления >10 мм рт. ст. прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений (HR = 1,713) у пациентов, подвергшихся TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в сроки от 32 до 40 недель от времени операции, в то время как при градиенте портального давления ≤ 10 мм рт. ст. он отсутствует.

Ключевые слова: трансплантация печени, асцит, повторные кровотечения из вариксов, трансъюгуллярное портосистемное шунтирование, градиент портального давления, факторы риска, независимые предикторы.

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, Aviatsionnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Phone: (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT WITH GASTRIC VEIN EMBOLIZATION IN LIVER CIRRHOSIS

V.L. Korobka^{1, 2}, Yu.V. Khoronko², V.D. Pasechnikov^{1, 3}, R.V. Korobka^{1, 2}, E.S. Pak^{1, 2}, M.V. Malevanny^{1, 2}, D.V. Pasechnikov³, I.A. Ashimov²

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

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

³ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Objective: to determine the predictors and risk of recurrent bleeding after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) combined with selective gastric vein embolization in patients with decompensated cirrhosis awaiting liver transplantation (LT). **Materials and methods.** A comparative retrospective study was performed in 54 patients waitlisted for LT between 2017 and 2023, who suffered recurrent variceal hemorrhage after secondary prophylaxis of bleeding prior to inclusion in the study. Demographic, clinical and laboratory parameters, clinical indices, hepatic encephalopathy, severity of ascites, degree of varices, manometric study before and after TIPS implantation with gastric vein embolization, with calculation of portal pressure gradient in patients with (n = 16) and without rebleeding (n = 38), were analyzed. The proportions of patients were compared using the Kaplan–Meier method with determination of the logarithmic test (Log-Rank). Cumulative risks were estimated by means of univariate and multivariate analysis of the Cox proportional hazards model. **Results.** Within 30 weeks from the date of TIPS combined with gastric vein embolization, 16 of 54 patients (29.6%) developed rebleeding. The following risk factors were identified: age, hemoglobin level, white blood cell count, platelet count, creatinine level, severity of ascites, and mean portal pressure gradient after TIPS implantation. It was found that the proportion of patients without bleeding was significantly higher in patients with portal pressure gradient ≤ 10 mmHg than in patients with this index >10 mmHg (Log Rank = 0.029). The following independent predictors of recurrent hemorrhage were determined: severity of ascites, shunt thrombosis, portal pressure gradient after TIPS implantation, portal pressure gradient after TIPS implantation $<30\%$ of the basal level. It has been shown that the risk of recurrent bleeding at portal pressure gradient >10 mmHg progressively increases and reaches maximum values (HR = 1.713) in patients who underwent TIPS combined with gastric vein embolization between 32 and 40 weeks from the time of surgery, while it is absent at portal pressure gradient ≤ 10 mmHg.

Keywords: liver transplantation, ascites, recurrent variceal bleeding, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, portal pressure gradient, risk factors, independent predictors.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение количества трансплантаций печени (ТП) во всем мире, и в России в частности, сопровождается разрывом между потребностью в выполнении этой жизнеспасающей операции и количеством доноров (донорских органов), несмотря на явный рост активности центров координации донорства и трансплантации на современном этапе [1, 2]. В связи с увеличением сроков ожидания ТП у больных, находящихся в листе ожидания (ЛО), прогрессирующая декомпенсация (ПД, further decompensation) цирроза печени (ЦП) обуславливает высокий риск развития осложнений: асцита, резистентного к терапии диуретиками, кровотечений, печеночной энцефалопатии (ПЭ), способствующих высокой летальности [3]. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВВП) увеличивают риск летальности пациентов, являющихся потенциальными кандидатами на ТП [4]. После первого эпизода кровотечения у части больных существует риск повторных кровотечений (ПК), развивающихся в ранний или поздний периоды, увеличивающих общую летальность при ожида-

нии ТП [5, 6]. Эксперты Международного комитета по ведению больных с порталой гипертензией (ПГ) рекомендуют две стратегии профилактики ПК, реализующиеся терапией первой линии, а в случае ее неудачи – терапией второй линии [7]. Терапия первой линии включает комбинацию интервенционной процедуры – эндоскопического лigation (ЭЛ) варикозных узлов (ВУ) с приемом неселективных β-блокаторов (НСББ), терапия второй линии – имплантацию трансьюгурального внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS) [7].

В настоящее время имплантация TIPS с покрытием политетрафторэтиленом (ПТФЭ; PTFE) является хорошо зарекомендовавшим себя интервенционным вмешательством в целях терапии осложнений ПГ [7, 11–13].

Современные руководства рекомендуют в этих целях дальнейшее развитие этой процедуры – комбинацию имплантации TIPS и эмболизации внепеченочных коллатералей (TIPS + E) в целях контроля случившегося кровотечения из ВВП и снижения риска ПК [7, 8, 11, 14]. Проведение обоих вариантов инвазивных вмешательств (TIPS или TIPS + E) по-

родило проблему поиска баланса между снижением уровня ПК и развитием ПЭ, которые ассоциированы с гемодинамическими изменениями, вызванными этими интервенционными процедурами [8, 9]. Важнейшей характеристикой гемодинамического ответа после имплантации TIPS или TIPS + Е является динамика градиента портального давления (ГПД; PPG) [8–10].

Снижение ГПД вследствие имплантации TIPS порождает две большие проблемы, требующие разрешения: как достичь эффективного предупреждения ПК и как избежать увеличения градации явной ПЭ, вызванной чрезмерным шунтированием портального кровотока [8–10]?

Сравнительная оценка влияния комбинации процедур (TIPS + Е и TIPS без эмболизации) на профилактику ПК и развитие ПЭ имеет весьма разноречивые данные и вызывает необходимость дальнейших исследований [8–10].

Предыдущими исследованиями было установлено, что целевым уровнем ГПД после имплантации TIPS является его величина <12 мм рт. ст. или ниже [15]. Другим целевым показателем является снижение ГПД $>50\%$ от базового уровня до установки шунта [16]. Оба этих показателя обеспечивают эффективную профилактику ПК и других осложнений ПГ [15–17], являясь рекомендацией по ведению больных с ПГ экспертов Baveno VII [7].

Определение пороговых значений ГПД было получено на основе тщательных предварительных исследований, показавших, что ПК и асцит почти эксклюзивно развиваются у пациентов со значением ГПД как минимум 12 мм рт. ст. после имплантации стента [9, 15–18].

Следует сказать, что эти пороговые значения снижения ГПД до целевого уровня были получены до внедрения в клиническую практику стентов с покрытием [15, 18], что определяет необходимость их усовершенствования [10]. В частности, риск развития тяжелых форм ПЭ достаточно высок при использовании TIPS с покрытием, даже при соблюдении современных стандартов, что ограничивает их применение в клинической практике [10, 19, 20].

Поэтому чрезвычайно важно определить порог снижения ГПД после имплантации TIPS с покрытием в целях определения рисков развития ПК и явной ПЭ [15–17]. Поскольку ГПД может, по мнению Wang et al. [21], увеличиваться после эмболизации желудочных вен, это следует учитывать при имплантации стента и достижении целевых значений градиента.

Цель: определить предикторы и риск развития ПК после имплантации ПТФЭ–TIPS в сочетании с селективной эмболизацией желудочных вен у больных с декомпенсированным ЦП, ожидающих ТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное ретроспективное исследование у 54 пациентов с декомпенсированным ЦП, находившихся в ЛО ТП в период с 2017-го по 2023 г. До включения в исследование у всех пациентов этой группы развились ПК из ВВП после проведения вторичной ПК посредством комбинации приема НСББ и эндоваскулярного ЭЛ ВУ.

После одобрения локальным этическим комитетом при Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы пациенты были включены в исследование эффективности и безопасности имплантации ПТФЭ–TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен.

Критерии включения: пациенты любого пола в возрасте от 18 до 75 лет, ЦП любой этиологии: вирус-ассоциированный (HBV- или HCV-), алкогольный или смешанной этиологии (алкогольно-вирусный), ПК после проведения комбинированной терапии (ЭЛ и НСББ), полная абstinенция у больных с алкогольной этиологией ЦП как минимум в течение 3 месяцев до включения в исследование (заключение нарколога), наличие В и С классов поражений печени по классификации СТР, наличие показаний для имплантации TIPS [7, 11, 13], наличие полноценной электронной базы с демографическими, клиническими, лабораторными параметрами и инструментальными исследованиями, наличие полноценных параметров гемодинамики до и после имплантации ПТФЭ–TIPS и эмболизации желудочных вен.

Критерии исключения: гепатоцеллюлярная карцинома или любые другие опухоли, выраженная печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, рецидивирующая или персистирующая явная ПЭ, несмотря на проведение адекватной терапии, инфекционные заболевания, сепсис; наличие противопоказаний для проведения процедуры TIPS, наличие >15 баллов по шкале СТР, наличие >27 баллов по шкале MELD-Na, ранее выполненные операции наложения хирургических шунтов или ТП, нецирротическая (идиопатическая) портальная гипертензия (ПГ), синдром печеночной синусоидальной обструкции или синдром Budd–Chiari, тромбоз портальной вены или кавернозная трансформация, беременность или лактация.

Основой для последующего анализа стала непрерывно обновляемая электронная база данных пациентов, включенных в ЛО ТП Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Ведение пациентов проводилось специалистами Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы. При включении пациентов в исследование проводилось обследование, включаю-

щее лабораторные и инструментальные исследования (клинические и биохимические анализы крови, показатели гемостаза, индекса MELD-Na и класса поражения печени по СТР), кратность которых определялась состоянием. При стабильном состоянии повторные исследования проводились один раз в три месяца, а УЗИ органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев. При нестабильном состоянии больных, включенных в исследование, необходимость проведения лабораторных и инструментальных исследований определялась наличием показаний.

Скрининг ВУ с высоким риском кровотечения из ВВП (узлы среднего и большого размера, нуждающиеся в проведении профилактики кровотечений) проводился посредством ЭГДС у всех пациентов в соответствии с Рекомендациями комитета экспертов Baveno VI [22] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [23].

Оценку выраженности асцита, контролируемого диуретиками, и асцита, резистентного к терапии диуретиками, определяли посредством критерии экспертов International Ascites Club [24]. Помимо критерии International Ascites Club для характеристики асцита, резистентного к проведению терапии диуретиками, использовали шкалу CIRAS [25]. Диагноз асцита, резистентного к терапии диуретиками, считали определенным при наличии у пациента 5–6 баллов по шкале CIRAS (Cirrhotic Ascites Severity).

Индекс ПЭ рассчитывали в соответствии с критериями West Haven в современной модификации, рекомендованной экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [26].

Среднее артериальное давление (САД) определяли по формуле: САД = (ДД) + $\frac{1}{3}$ (СД – ДД), где СД – систолическое давление; ДД – диастолическое давление [27].

Лечение асцита проводили мочегонными средствами; в случае асцита, резистентного к терапии мочегонными препаратами, 15 больным проводились парацентезы (у 7 больных – однократно, у 8 – многократно (от 2 до 5). При наличии HBV- и HCV-ассоциированного ЦП пациенты получали противовирусную терапию нуклеозидными аналогами или комбинацией средств прямого антивирусного действия в соответствии с принятыми рекомендациями экспертов [26].

Всем пациентам проводили манометрическое исследование (МИ) до имплантации ПТФЭ–TIPS, после эмболизации желудочных вен и после имплантации стента. В этих целях посредством трансъяремного доступа в нижней полой вене (НПВ) немного выше устьев печеночных вен (ПВ) размещали J-образный конец стандартного ангиографического проводника. МИ проводили с помощью баллонного катетера с датчиком давления на конце (Edwards Lifesciences,

США). Сразу же после проведения катетера в воротную вену (ВВ/ПВ) измеряли исходное (базальное) портальное давление (PVP – portal vein pressure). После размещения катетера в НПВ измерялось исходное базальное давление (inferior vena cava pressure – IVCP). ГПД (PPG) рассчитывали посредством вычисления разницы значений между PVP и IVCP.

Имплантацию TIPS проводили в соответствии с рекомендациями по ведению больных с декомпенсированной формой ЦП, осложненного развитием ПГ [11]. Имплантацию шунта проводили с использованием интродьюсера Flexor Check-Flo и изогнутого катетера Rösch, входящих в набор инструментов RUPS-100 (Cook Medical®, США), под местной анестезией с дополнительной внутривенной седацией аналгетиками. После пункции правой внутренней яремной вены под рентгеноскопическим контролем продвигали стандартный ангиографический проводник через верхнюю полую вену (ВПВ) и предсердный синус в НПВ, размещая его J-образный конец на уровне, несколько превышающем устья ПВ. Интродьюсер Flexor Check-Flo с изогнутым катетером Rösch проводили по ангиографическому проводнику, размещая их в правой ПВ ближе к ее устью. Процедура оперативного вмешательства включала формирование туннеля (внутрипеченочного канала), идущего от правой ПВ к правой ветви или бифуркации ВВ, посредством иглы Rösch-Uchida и баллона, проводимого по проводнику. После извлечения баллона по проводнику проводилась имплантация стент-графта (модель Hanarostent® Hepatico (M.I. Tech®) диаметром 8 или 10 мм, покрытого изнутри пластиком – ПТФЭ (PTFE). На следующем этапе операции размещали катетер в селезеночной вене поближе к воротам селезенки для проведения прямой флебо-портографии, позволяющей визуализировать устья путей притока к пищеводно-желудочным вариксам. Проводили последующую селективную катетеризацию левой, задней и коротких желудочных вен с эмболизацией каждой из них. С этой целью использовали эмболизирующие спирали модели MReye® (Cook®), имеющие высокую тромбогенность благодаря многочисленным длинным волокнам. Количество и размер использованных спиралей определялись особенностями ангиоархитектоники, диаметром и ветвлениями путей притока и варьировали от 0 до 14. После эмболизации вен сразу же проводилось исследование РВРэмбо и IVCPРэмбо и рассчитывался РРГРэмбо (ГПДэмбо). Оперативное вмешательство завершалось контрольной флебошунтографией.

Последующий статистический анализ полученных данных проводили посредством пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 23). Тип распределения полученных переменных величин исследуемых выборок определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и уровня значимости Лиллифорса.

При обнаружении нормального типа распределения переменных величин проводили вычисление средних арифметических значений (M) и определение стандартного отклонения (SD). Значимость различий между сравниваемыми величинами определяли по t -критерию Стьюдента, используя порог значимости $p < 0,05$. При обнаружении типа распределения, отличного от нормального, анализ переменных величин проводили посредством определения медианы (Me) с интерквартильным размахом (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями). Для определения значимости различий при проведении парных сравнений зависимых переменных использовали критерий Уилкоксона, рекомендуемый в непараметрическом анализе. При проведении сравнения независимых переменных использовали расчет хи-квадрата Пирсона. При выборке малого размера сравнение переменных проводили посредством расчета критерия Манна–Уитни (U-критерий). Дисперсионный анализ проводили с использованием ANOVA-теста. Для анализа качественных параметров (частот переменных и их долей в %) использовали таблицы сопряженности; при анализе выборок малых размеров в целях оценки значимости взаимосвязи между двумя переменными использовали точный тест Фишера.

Метод Каплана–Майера использовали в целях сравнения пропорций пациентов в различных группах. Значимость различий между сравниваемыми кривыми (пропорциями пациентов) определяли посредством вычисления логарифмического критерия [Log-Rank (Mantel-Cox)].

Сравнительную оценку накопленных рисков в группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в одновариантном и многовариантном анализе. Расчитывался риск наступления проверяемого события (HR) с определением 95% доверительного интервала (ДИ/СІ) для этого показателя. Качество используемой модели определялось оценкой показателя максимального правдоподобия (log-likelihood, $-2LL$). Проверку условия проведения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели) проводили посредством построения корреляционной матрицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, включенные в исследование, от даты имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в сроки до 30 недель последующего наблюдения ($n = 54$), были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты ($n = 16$), у которых развились ПК после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (29,6%), вторую ($n = 38$) – пациенты, у которых ПК после это-

го комбинированного хирургического вмешательства не развились (70,4%).

Демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, CTP) в группах больных с ПК и с отсутствием ПК после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен представлены в табл. 1.

Значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели возраста пациентов, концентраций гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, креатинина, степени выраженности асцита, среднего значения уровня ГПД после имплантации TIPS, которые были выше в группе пациентов с развившимися ПК, чем в группе с отсутствием ПК.

Мы также провели оценку снижения уровня ГПД после имплантации TIPS в процентном выражении от его базального значения (до установки шунта). Снижение ГПД $<30\%$ от базального значения его уровня произошло у 13 из 16 пациентов (81,25%) в группе больных с развившимися ПК, и у 21 из 38 пациентов (55,3%) в группе больных без развития ПК ($p = 0,04$). Дисфункция шунта (тромбоз шунта) произошла у 11 из 16 пациентов (68,75%) в группе больных с развившимися ПК, и у 3 из 38 пациентов (7,89%) без развития ПК ($p = 0,02$).

Мы провели сравнение частоты ПК в двух группах пациентов, различавшихся по величине ГПД (PPG).

Первую группу составили больные, у которых ГПД (PPG) был ≤ 10 мм рт. ст. ($n = 15$), вторую – пациенты с ГПД (PPG) > 10 мм рт. ст. ($n = 7$). В первой группе ПК развились у 10 из 15 пациентов (66,7%), во второй – у 6 пациентов из 7 (85,7%), различие между группами $p = 0,047$.

Установлено, посредством метода Каплана–Майера, что пропорция пациентов без развития ПК была достоверно большей в группе больных с величиной ГПД (PPG) ≤ 10 мм рт. ст., чем в группе больных с величиной ГПД (PPG) > 10 мм рт. ст. (Log Rank = 0,029) (рис. 1).

В целях прогнозирования риска наступления ПК для больных, подвергшихся имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в период ожидания ТП, мы использовали анализ выживаемости («дожития»). Этот анализ в биомедицинских исследованиях используется для прогнозирования развития летального исхода, рецидива заболевания, или выздоровления, или любых других исходов относительно времени их возникновения [29]. Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития ПК исследовали посредством использования математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом риска наступления неблагоприятного события (Hazard Risk; HR) и определением 95% доверительного интервала (ДИ/СІ).

С этой целью нами применен одновариантный и многовариантный анализ математической регрес-

сионной модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 2).

При применении одновариантного анализа (univariate analysis) создавалась модель с одной незави-

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов с повторными кровотечениями и отсутствием повторных кровотечений после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative characteristics of patients with and without rebleeding after TIPS implantation in combination with gastric vein embolization (normal distribution and non-normal distribution)

Показатель	ПК (n = 16), M ± SD	Отсутствие ПК (n = 38), M ± SD	p-value
Нормальное распределение (M ± SD)			
Возраст	55,31 ± 7,26	50,13 ± 10,8	0,046
Гемоглобин, г/л	83,11 ± 19,21	115,78 ± 17,21	0,038
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	3,53 ± 1,35	4,75 ± 1,83	0,021
Альбумин плазмы, г/л	29,94 ± 3,28	30,66 ± 3,08	0,46
Креатинин, мкмоль/л	117,13 ± 20,04	105,42 ± 11,02	0,042
МНО	1,91 ± 0,25	1,92 ± 0,46	0,91
MELD-Na, баллы	21,59 ± 3,13	20,71 ± 2,67	0,31
САД, мм рт. ст.	90,13 ± 9,98	88,32 ± 10,41	0,57
ГПД базальный, мм рт. ст.	25,94 ± 4,14	24,87 ± 2,97	0,64
ГПД после эмболизации, мм рт. ст.	26,11 ± 3,86	26,07 ± 1,14	0,57
ГПД после TIPS, мм рт. ст.	10,93 ± 0,76	8,02 ± 0,69	0,04
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	75,0 (54,0–95,0)	105,00 (74,75–141,75)	0,02
Билирубин, мкмоль/л	68,0 (56,25–86,0)	76,0 (64,5–79,5)	0,36
Na, ммоль/л	130,5 (130,0–137,0)	131,0 (129,75–132,0)	0,56
СТР, баллы	10,5 (7,0–14,0)	10,5 (8,0–13,25)	0,70
Степень асцита	2,0 (1,0–2,75)	3,0 (2,00–4,0)	0,02
Степень ПЭ, баллы	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,75–2,0)	0,71

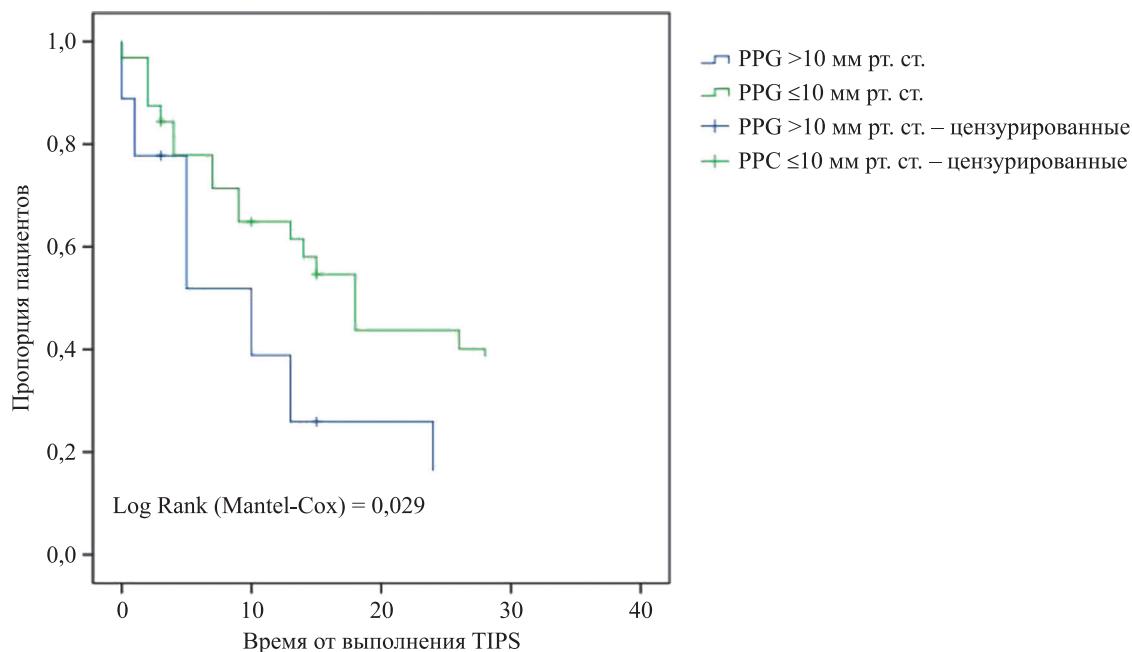


Рис. 1. Пропорция пациентов без кровотечений и с развитием повторных кровотечений после проведения имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в зависимости от величины ГПД (метод Каплана–Майера с критерием Log-Rank)

Fig.1. Proportion of patients without bleeding and with rebleeding after TIPS implantation combined with gastric vein embolization, depending on PPG (Kaplan–Meier method with Log-Rank test)

симой переменной с вычислением отношения рисков (HR), доверительного интервала (ДИ) с оценкой значимости влияния на развитие неблагоприятного события (повторного кровотечения) для каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие ПК в одновариантном анализе, представлены в первой части табл. 2.

При одновариантном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие ПК: выраженность (степень) асцита, наличие тромбоза шунта, показатель ГПД (кат.) после TIPS, показатель ГПД после TIPS <30% от базального уровня (мм рт. ст.).

Многовариантный анализ (multivariate analysis) включал создание модели, предназначенной для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие ПК. Во второй части табл. 2 показано влияние всех действующих одновременно значимых предикторов на развитие ПК в многовариантном анализе. Данный анализ проводили посредством метода форсированного ввода (Enter), при котором все переменные одновременно вводятся в

модель. В модель многовариантного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные одновариантным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности), а также известные факторы риска развития ПК, независимо от их влияния при проведенном одновариантном анализе, что является приемлемым приемом при построении данной регрессионной модели [29, 30].

Как показано в табл. 2, отношение рисков (HR) >1,0 оказалось значимым для показателя наличия тромбоза шунта, ГПД после TIPS (кат.) и ГПД после TIPS <30% от базального уровня (мм рт. ст.), что позволяет рассматривать эти факторы как имеющие независимое влияние на риск развития ПК.

HR <1 оказалось значимым для независимой переменной – выраженности (степени) асцита. В случае если значение HR <1, влияние этих факторов ассоциируется с увеличением времени дожития, т. е. фактором, снижающим риск ПК [29, 30].

Качество выбранной нами модели многовариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтверждено оценкой показателя максимального правдоподобия (log-likelihood, или -2LL). В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 99,924, после

Таблица 2

Одновариантный и многовариантный анализ предикторов, ассоциированных с развитием повторных кровотечений после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен

Univariate and multivariate analysis of predictors associated with recurrent bleeding after TIPS implantation combined with gastric vein embolization

Переменные	Одновариантный анализ		Многовариантный анализ	
	HR (CI; ДИ)	p-value	HR (CI; ДИ)	p-value
Возраст	1,034 (0,972–1,099)	0,293	–	–
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	0,985 (0,970–1,00)	0,054	–	–
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	0,696 (0,480–1,010)	0,057	–	–
Альбумин плазмы, г/л	0,858 (0,724–1,016)	0,076	–	–
МНО	1,214 (0,393–3,749)	0,736	–	–
Билирубин, мкмоль/л	0,999 (0,986–1,011)	0,830	–	–
Креатинин, мкмоль/л	1,021 (0,992–1,050)	0,151	–	–
Na, ммоль/л	1,091 (0,988–1,205)	0,363	–	–
Гемоглобин, г/л	1,011 (0,954–1,151)	0,352	–	–
MELD-Na, баллы	1,072 (0,899–1,279)	0,439	–	–
СТР, баллы	0,964 (0,812–1,144)	0,673	–	–
Степень асцита, баллы	0,479 (0,284–0,807)	0,006	0,591 (0,412–0,848)	0,004
Степень ПЭ, баллы	1,137 (0,654–1,974)	0,650	–	–
САД, мм рт. ст.	1,005 (0,958–1,055)	0,829	–	–
Тромбоз шунта	1,239 (0,945–1,350)	0,035	1,003 (0,967–1,367)	0,041
ГПД базальный, мм рт. ст.	1,129 (1,015–1,522)	0,181	1,638 (0,645–4,163)	0,299
ГПД после эмболизации, мм рт. ст.	0,563 (0,312–0,789)	0,129	0,811 (0,391–1,684)	0,575
ГПД после TIPS, мм рт. ст. (кат.*)	1,153 (0,997–1,452)	0,011	1,168 (0,989–1,435)	0,023
ГПД после TIPS <30% от базального уровня, мм рт. ст.	1,012 (0,961–1,097)	0,035	1,009 (0,834–1,069)	0,043

Примечание. * – переменная, включающая две категории ГПД: ≤10 мм рт. ст. и >10 мм рт. ст.

Note. * – variable including two HVPG categories: ≤10 and >10 mmHg.

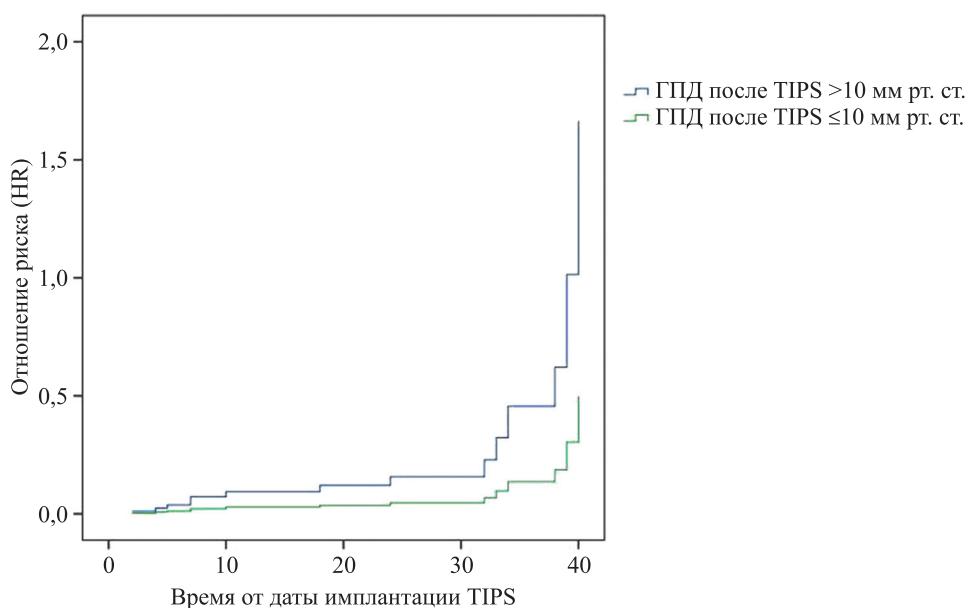


Рис. 2. Отношение рисков (HR) развития повторных кровотечений в зависимости от времени и величины категориальной переменной ГПД после имплантации TIPS (≤ 10 мм рт. ст.; > 10 мм рт. ст.)

Fig. 2. Hazard ratio (HR) for rebleeding as a function of time and categorical variable PPG after TIPS implantation (≤ 10 mmHg; > 10 mmHg)

введения в модель независимых переменных (предикторов) $-2LL$ уменьшилось (76,657, хи-квадрат Пирсона = 23,454) при уровне значимости 0,005. Данный анализ позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многовариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включенных в нее независимых предикторах.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались очень слабыми (от 0,002 до 0,197) или слабыми (от 0,198 до 0,395) и средней силы выраженности (0,396 до 0,510), что не оказывает негативного влияния на применение модели [29].

При многовариантном анализе были построены графики отношения рисков (HR) развития ПК для различных значений категориальной переменной ГПД (≤ 10 мм рт. ст.; > 10 мм рт. ст.; рис. 2).

Риск развития ПК при ГПД > 10 мм рт. ст. прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений ($HR = 1,713$) у пациентов, подвергшихся имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в сроки от 32 до 40 недель от времени операции, в то время как при ГПД ≤ 10 мм рт. ст. он отсутствует, достигая значения $HR = 0,517$ в те же сроки от времени операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы показали, что у 16 из 54 больных (29,6%), подвергшихся имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен (терапия второй линии), вследствие неудачи предшествующей терапии первой линии (комбинация ЭЛ с приемом НСББ) произошло развитие ПК в сроки до 30 недель последующего наблюдения после операции.

Zhao et al. [8] провели анализ частоты развития ПК после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен. Авторы показали, что у 17,6% пациентов, включенных в исследование, развилось ПК в течение среднего значения 32,5 – месячного периода последующего наблюдения. Частота ПК в группе больных «TIPS + Э» была значимо ниже, чем в группе пациентов, подвергшихся только имплантации TIPS (17,6 и 23,2% соответственно).

Группой исследователей проведен метаанализ, целью которого было сравнение частоты ПК, дисфункции шунта и других исходов между группами пациентов, подвергшихся имплантации TIPS и TIPS + Э [31]. Установлено, что в сравнении с имплантацией шунта комбинация TIPS + Э обусловила значимо более низкий уровень частоты ПК.

Однако в ряде исследований не было получено значимых различий в частоте ПК после выполнения этих двух видов операций [32–34].

Большая частота ПК после операции «TIPS + Э» в нашем исследовании при сравнении с данными других авторов может быть объяснена несколькими обстоятельствами. Во-первых, успех профилакти-

ки ПК после имплантации TIPS или TIPS + Э связан уровнем ГПД после установления шунта. Так, Bosch показал, что для предупреждения ПК после имплантации стента уровень ГПД должен быть снижен до уровня <12 мм рт. ст. (или на 50% или более от уровня ГПД до имплантации стента). Рекомендуется проведение контролируемого расширения стента до тех пор, пока уровень ГПД не станет ≤ 12 мм рт. ст. В то же время снижение ГПД до уровня <10 мм рт. ст. обуславливает значимо большую частоту ПЭ и острого поражения печени [9].

Опыт зарубежных исследований [9, 15] и полученные нами результаты показывают, что на практике достижение целевого уровня снижения ГПД (<12 мм рт. ст.) во многих случаях вызывает значительные трудности, с которыми сталкивается хирург, имплантирующий TIPS. В частности, это касается проведения процедуры имплантации стента с контролируемым расширением до достижения уровня эффективного снижения ГПД. Об узком «терапевтическом окне» для достижения целевого уровня ГПД свидетельствуют данные исследования Bosch [9], показавшего существующие проблемы на следующем примере: при дилатации стента до 8 мм уровень ГПД снижается до 13 мм рт. ст., а при дилатации до 10 мм снижение ГПД может быть 6–7 мм рт. ст. Известно, что ПК после имплантации TIPS или TIPS + Э развиваются при недостижении целевого значения ГПД после установки стента [9, 32, 33].

В нашем исследовании установлено, что ГПД >10 мм рт. ст. после операции TIPS + Э увеличивает частоту ПК и, являясь значимым независимым предиктором, увеличивает риск развития ПК. В проведенных исследованиях показано с помощью многовариантного анализа регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, что ГПД после операции TIPS + Э является независимым предиктором развития ПК [32, 33]. Увеличение величины ГПД на 1 мм увеличивает риск развития ПК на 9% [33]. В нашем исследовании при проведении многовариантного анализа регрессии Кокса риск развития ПК был еще выше, чем в цитируемом исследовании, в случае если ГПД после операции TIPS + Э был >10 мм рт. ст. Так, увеличение величины этого градиента на 1 мм ассоциируется с увеличением риска ПК на 16,8%.

Во-вторых, увеличение частоты ПК после операции TIPS + Э может быть обусловлено развитием более частой дисфункции шунта (тромбозом) в нашем исследовании. Так, дисфункция шунта произошла у 14 из 54 больных, подвергшихся операции имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, что составило 25,9% случаев. Jahangiri et al. [35] показали, что первичный тромбоз TIPS возник в 17 случаях (9,8%) в период до 24 месяцев

наблюдения после проведения шунтирования, а через 5 лет дисфункция шунта определялась на уровне 21,8%. При этом годовая расчетная частота тромбозов составила 38,7 на 1000 человек в год (95% ДИ 19,3–77,3). Установлено, что риск развития тромбоза шунта связан с величиной ГПД после имплантации TIPS. Так, при уровнях ГПД <5 мм рт. ст., от 5 до 8 мм рт. ст. и >8 мм рт. ст. риск развития тромбоза шунта равен 4,3; 6,4 и 17,7% соответственно.

В нашем исследовании из 16 больных с развившимися ПК после операции TIPS + Э дисфункция шунта (тромбоз шунта) произошла у 11 (68,75%), а у пациентов без развития ПК у 3 из 38, что составило 7,89% случаев и было значимо ниже аналогичного показателя в сравниваемой группе ($p = 0,02$). В этой связи уместно привести результаты исследования Rosenqvist et al. [36], показавших, что ПК после имплантации TIPS связаны с тромбозом шунта, с одной стороны, а с другой – с величиной ГПД после установки TIPS. Авторы заключили, что величина ГПД ≥ 5 мм рт. ст. после имплантации TIPS ассоциируется с увеличением риска ПК и риска развития дисфункции шунта. В другом исследовании показано, что уровень ГПД после имплантации TIPS, равный 8,5 мм рт. ст., является значимым для развития тромбоза шунта [37].

Кроме того, проведенный нами одновариантный и многовариантный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса установил, что тромбоз шунта является независимым предиктором ПК после проведения операции TIPS + Э. К подобным выводам пришли Jahangiri et al. [35], показавшие, что увеличение ГПД после имплантации TIPS на 1 мм рт. ст. приводит к 14% риску развития тромбоза ($HR = 1,14$, $p = 0,023$).

Вторым независимым предиктором риска ПК после операции TIPS + Э, установленным нами как в одновариантном, так и многовариантном исследовании, стала выраженность асцита. Мы считаем, что прогрессия асцита является следствием изменений портальной гемодинамики и поэтому может снижать вероятность развития ПК, поскольку отношение рисков (HR) для этой независимой переменной оказалось <1 . В подтверждение нашего вывода приводим исследование Liu et al. [38], установивших, что прогностическая ценность градиента печеночного венозного давления (ГПВД), являющегося независимым предиктором ранних ПК в случае отсутствия асцита, снижена у больных с его наличием.

Еще одним значимым предиктором развития ПК после операции TIPS + Э в многовариантном анализе, проведенном нами, стало недостаточное снижение ГПД после имплантации шунта по отношению к его базальному уровню ($<30\%$).

Biecker et al. [39] показали, используя многовариантную модель Кокса, что ГПД после имплантации TIPS является независимым предиктором ПК. У пациентов со снижением ГПД после процедуры имплантации стента <30% установлен самый высокий риск развития ПК, и напротив, у пациентов со снижением ГПД >60% уровень ПК минимален.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, ожидающих ТП в течение длительного времени при отсутствии донорского органа, в сроки до 30 недель наблюдения после имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен в 29,6% случаев развиваются ПК.

Независимыми значимыми предикторами развития ПК являются: выраженность (степень) асцита, наличие тромбоза шунта, показатель ГПД (кат.) после TIPS, показатель ГПД после TIPS <30% от базального уровня (мм рт. ст.).

Риск развития ПК при ГПД >10 мм рт. ст. прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений у пациентов, подвергшихся имплантации TIPS в сочетании с эмболизацией желудочных вен, в сроки от 32 до 40 недель от времени операции, в то время как при ГПД ≤10 мм рт. ст. он отсутствует.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bezjak M, Stresec I, Kocman B, Jadrjević S, Filipc Kanizaj T, Antonijević M et al. Influence of donor age on liver transplantation outcomes: A multivariate analysis and comparative study. *World J Gastrointest Surg.* 2024 Feb 27; 16 (2): 331–344. doi: 10.4240/wjgs.v16.i2.331.
- Гомье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российской трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 8–30. Gauquier 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. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
- D'Amico G, Zipprich A, Villanueva C, Sordà JA, Morillas RM, Garcovich M et al. Further decompensation in cirrhosis: Results of a large multicenter cohort study supporting Baveno VII statements. *Hepatology.* 2024 Apr 1; 79 (4): 869–881. doi: 10.1097/HEP.0000000000000652.
- Wong R, Buckholz A, Hajifathalian K, Ng C, Sholle E, Ghosh G et al. Liver Severity Score-Based Modeling to Predict Six-Week Mortality Risk Among Hospitalized Cirrhosis Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Exp Hepatol.* 2024 Jan-Feb; 14 (1): 101255. doi: 10.1016/j.jceh.2023.07.402.
- Hunter SS, Hamdy S. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage. *Arab J Gastroenterol.* 2013 Jun; 14 (2): 63–67. doi: 10.1016/j.agj.2013.05.001.
- Yaru H, Mei Z, Kaixin L, Ruyue C, Mingshu L. Predictive factors for re-bleeding of esophageal varices in hospitalized patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022 Feb 28; 68 (2): 183–188. doi: 10.14715/cmb/2022.68.2.26.
- 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. PMID: 35120736. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
- Zhao L, Tie J, Wang G, Li Z, Xu J, Zhuge Y et al. Efficacy of TIPS plus extrahepatic collateral embolisation in real-world data: a validation study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2024 Feb 23; 11 (1): e001310. doi: 10.1136/bmjgast-2023-001310.
- Bosch J. Small diameter shunts should lead to safe expansion of the use of TIPS. *J Hepatol.* 2021 Jan; 74 (1): 230–234. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.018.
- Xia Y, Tie J, Wang G, Zhuge Y, Wu H, Xue H et al. Individualized portal pressure gradient threshold based on liver function categories in preventing rebleeding after TIPS. *Hepatol Int.* 2023 Aug; 17 (4): 967–978. doi: 10.1007/s12072-023-10489-x.
- Boike JR, Thornburg BG, Asrani SK, Fallon MB, Fortune BE, Izzy MJ et al. Advancing Liver Therapeutic Approaches (ALTA) Consortium. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug; 20 (8): 1636–1662.e36. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.018.
- Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Travis S, Armstrong MJ, Tsochatzis EA et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. *Gut.* 2020 Jul; 69 (7): 1173–1192. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320221.
- Allaire M, Walter A, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Amathieu R, Nault JC. TIPS for management of portal-hypertension-related complications in patients with cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Jun; 44 (3): 249–263. doi: 10.1016/j.clinre.2019.09.003.
- Zhao L, Wu Q, Li Q, Chen A, Xia Y, Sun X et al. TIPSS plus extrahepatic collateral embolisation may decrease variceal rebleeding and post-TIPSS hepatic encephalopathy. *Gut.* 2024 Jun 6; 73 (7): 1224–1226. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330255.
- Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology.* 1998 Jun; 114 (6): 1296–1303. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70436-6.
- Rössle M, Siegerstetter V, Olschewski M, Ochs A, Berger E, Haag K. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol.* 2001 Dec; 96 (12): 3379–3383. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.05340.x.

17. La Mura V, Abraldes JG, Berzigotti A, Erice E, Flores-Arroyo A, García-Pagán JC, Bosch J. Right atrial pressure is not adequate to calculate portal pressure gradient in cirrhosis: a clinical-hemodynamic correlation study. *Hepatology*. 2010 Jun; 51 (6): 2108–2116. doi: 10.1002/hep.23612.
18. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990 Nov; 99 (5): 1401–1407. doi: 10.1016/0016-5085(90)91168-6.
19. Schindler P, Heinzw H, Trebicka J, Wildgruber M. Shunt-Induced Hepatic Encephalopathy in TIPS: Current Approaches and Clinical Challenges. *J Clin Med*. 2020 Nov 23; 9 (11): 3784. doi: 10.3390/jcm9113784.
20. Li W, Duan Y, Liu Z, Lu X, She J, Qing J, Zhang C. Clinical value of hemodynamic changes in diagnosis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Scand J Gastroenterol*. 2022 Jan 29: 1–6. doi: 10.1080/00365521.2022.2029938.
21. Wang X, Luo X, Yang L. Achieving an effective pressure reduction after TIPS: The need for a new target. *J Hepatol*. 2021 Jul; 75 (1): 246–248. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.010.
22. 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: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
23. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Esophageal Varices. Practice Guideline of World Gastroenterology Organisation. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf>.
24. 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: 10.1053/jhep.2003.50315.
25. Gantzel RH, Agaard NK, Vilstrup H, Watson H, Grønbæk H, Jepsen P. Development and validation of the Cirrhotic Ascites Severity model-A patient-reported outcome-based model to predict 1-year mortality. *Hepatol Commun*. 2022 Nov; 6 (11): 3175–3185. doi: 10.1002/hep4.2065.
26. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014 Sep; 61 (3): 642–659. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042. Erratum in: *J Hepatol*. 2015 Oct; 63 (4): 1055.
27. 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>.
28. Хубутия МШ, Восканян СЭ, Сюткин ВЕ, Чуланов ВП, Новрузбеков МС, Пасечников ВД, Коробка ВЛ, Руммо ОО, Бессонова ЕН, Багненко СФ, Абдулганиева ДИ. 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, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244.
29. Шарашова ЕЕ, Холматова КК, Горбатова МА, Гржебовский АМ. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017; 6: 5–27. Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grjibovski AM. Cox regression in health sciences using SPSS software. *Nauka i zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2017; 6: 5–27.
30. Hosmer JR, DW, Lemeshow S, May S. Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data, Second Edition. New York: John Wiley & Sons, 2008. doi: 10.1002/doi. 9780470258019.fmatter.
31. Jaber F, Beran A, Alsakarneh S, Ahmed K, Abdallah M, Elfert K et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt With or Without Gastroesophageal Variceal Embolization for the Prevention of Variceal Rebleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Res*. 2023 Apr; 16 (2): 68–78. doi: 10.14740/gr1618.
32. Xiao T, Chen L, Chen W, Xu B, Long Q, Li R et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) alone versus TIPS combined with embolotherapy in advanced cirrhosis: a retrospective study. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Aug; 45 (7): 643–650. doi: 10.1097/MCG.0b013e318203dfb3.
33. Calame P, Rostam M, d'Alteroche L, Malakhia A, Cervoni JP, Weil D et al. LVGE-TIPS Group. Left gastric vein embolization during TIPS placement for acute variceal bleeding has no effect on bleeding recurrence: Results of a multicenter study. *Diagn Interv Imaging*. 2023 May; 104 (5): 248–257. doi: 10.1016/j.diii.2023.01.005.
34. Lv Y, Chen H, Luo B, Bai W, Li K, Wang Z et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with or without gastro-oesophageal variceal embolisation for the prevention of variceal rebleeding: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug; 7 (8): 736–746. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug; 7 (8): 704. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00087-5.
35. Jahangiri Y, Kerrigan T, Li L, Prosser D, Brar A, Righetti J et al. Risk factors for stent graft thrombosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation.

- Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec; 7 (Suppl 3): S150–S158. doi: 10.21037/cdt.2017.10.03.
36. *Rosenqvist K, Sheikhi R, Nyman R, Rorsman F, Sangfelt P, Ebeling Barbier C.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment of variceal bleeding in an unselected patient population. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Jan; 53 (1): 70–75. doi: 10.1080/00365521.2017.1386795.
37. *Wan YM, Li YH, Xu Y, Wu HM, Li YC, Wu XN, Yang JH.* Predictors of Shunt Dysfunction and Overall Survival in Patients with Variceal Bleeding Treated with Transjugular Portosystemic Shunt Creation Using the Fluency Stent Graft. *Acad Radiol.* 2018 Jul; 25 (7): 925–934. doi: 10.1016/j.acra.2017.11.020.
38. *Liu C, Shao R, Wang S, Wang G, Wang L, Zhang M et al.* The Presence of Ascites Affects the Predictive Value of HVPG on Early Rebleeding in Patients with Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2020 Nov 24; 2020: 1329857. doi: 10.1155/2020/1329857.
39. *Biecker E, Roth F, Heller J, Schild HH, Sauerbruch T, Schepke M.* Prognostic role of the initial portal pressure gradient reduction after TIPS in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct; 19 (10): 846–852. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282eeb488.

Статья поступила в редакцию 08.05.2024 г.
The article was submitted to the journal on 08.05.2024

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**

<p>Ф. СП-1</p> <p>Вестник TRANСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ</p> <p>ПН380 (индекс издания)</p> <p>на 2024 год по месяцам</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table> <p>Куда <input type="text"/> (почтовый индекс) <input type="text"/> (адрес)</p> <p>Кому <input type="text"/> (фамилия, инициалы)</p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<p>Ф. СП-1</p> <p>ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</p> <p>на журнал ПН380 (индекс издания)</p> <p>Вестник TRANСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ</p> <p>стои- мость</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>подписки пере- адресовки</td><td>руб. <input type="text"/> коп. <input type="text"/></td><td>руб. <input type="text"/> коп. <input type="text"/></td><td>количество комплектов</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> <p>на 2024 год по месяцам</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table> <p>Куда <input type="text"/> (почтовый индекс) <input type="text"/> (адрес)</p> <p>Кому <input type="text"/> (фамилия, инициалы)</p>	подписки пере- адресовки	руб. <input type="text"/> коп. <input type="text"/>	руб. <input type="text"/> коп. <input type="text"/>	количество комплектов					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																														
подписки пере- адресовки	руб. <input type="text"/> коп. <input type="text"/>	руб. <input type="text"/> коп. <input type="text"/>	количество комплектов																																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																														

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-111-116

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ПОСМЕРТНЫХ ДОНОРОВ РЕЦИПИЕНТАМ 70 ЛЕТ И СТАРШЕ

*В.В. Смирнова¹, Н.В. Шмарина^{1, 2}, И.В. Дмитриев^{1, 2}, А.Г. Балкаров¹⁻³,
Н.В. Загородникова¹, В.Е. Виноградов^{3, 4}, М.Г. Минина⁵*

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

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

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

⁵ БУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский городской координационный центр органного донорства, Москва, Российская Федерация

Введение. Высокая распространенность хронической болезни почек оказывает отрицательное влияние на продолжительность и качество жизни пациентов, особенно в старшей возрастной группе. Прогрессирование заболевания до уровня терминальной стадии почечной недостаточности приводит к необходимости проведения диализных методов заместительной почечной терапии. У возрастных пациентов с сопутствующей коморбидной патологией диализная терапия имеет свои особенности и сложности, зачастую продлевая жизнь на непродолжительный период. Рост числа обращений пациентов 70 лет и старше с целью постановки в лист ожидания трансплантации почки (ЛОТП) ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» привел к необходимости оценки результатов трансплантаций почки у данной категории больных. **Цель:** провести анализ ранних и отдаленных исходов трансплантаций почки от посмертных доноров у реципиентов 70 лет и старше. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены 23 реципиента почки в возрасте 70 лет и старше, которым в период с 2014-го по 2023 г. в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» выполнили трансплантацию почки от посмертного донора. Выживаемость реципиентов рассчитывали по методу Каплана–Майера. **Результаты.** Первичную функцию трансплантата почки отметили у 16 реципиентов (69,6%), отсроченную – у 7 реципиентов (30,4%). Снижение креатинина крови менее 200 мкмоль/л после трансплантации почки отметили у 19 реципиентов (82,6%). Госпитальная, 1- и 3-летняя выживаемость реципиентов составила 96% (n = 22), 84,8% [95% ДИ 72–95] и 79% [95% ДИ 65–92] соответственно; 1- и 3-летняя выживаемость трансплантатов почки составила 84,8 [95% ДИ 72–95] и 73% [95% ДИ 59–87] соответственно. **Заключение.** Трансплантация почки пациентам возрастной группы 70 лет и старше является возможным методом лечения хронической болезни почек 5-й стадии.

Ключевые слова: трансплантация почки, реципиенты почки 70 лет и старше, выживаемость реципиентов, выживаемость почечных трансплантатов, исходы трансплантации почки.

Для корреспонденции: Смирнова Виктория Владимировна. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3. Тел. (964) 768-28-03. E-mail: SmirnovaVV@sklif.mos.ru

Corresponding author: Victoria Smirnova. Address: 3, Bol'shaya Sukharevskaya ploschchad, Moscow, 129090, Russian Federation. Phone: (964) 768-28-03. E-mail: SmirnovaVV@sklif.mos.ru

EARLY AND LONG-TERM OUTCOMES OF DECEASED-DONOR KIDNEY TRANSPLANT IN RECIPIENTS 70 YEARS OF AGE AND OLDER

V.V. Smirnova¹, N.V. Shmarina^{1, 2}, I.V. Dmitriev^{1, 2}, A.G. Balkarov¹⁻³, N.V. Zagorodnikova¹, V.E. Vinogradov^{3, 4}, M.G. Minina⁵

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

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

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

⁴ State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital 52 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

⁵ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

Introduction. The high prevalence of chronic kidney disease (CKD) has a negative impact on the length and quality of life of patients, especially in the older age group. Renal replacement therapy is required when the disease progresses to end-stage renal failure. In elderly patients with comorbidities, dialysis therapy has its own peculiarities and challenges, often prolonging life for a short period. The increase in the number of patients aged ≥ 70 years requesting to be placed in the kidney transplant waitlist (KTWL) at Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care has led to the need to evaluate kidney transplant (KT) outcomes in this patient cohort.

Objective. To analyze the early and long-term outcomes of deceased-donor KT in recipients aged ≥ 70 years.

Materials and methods. The retrospective study included 23 kidney recipients aged ≥ 70 years who underwent a deceased-donor KT in the period from 2014 to 2023 at the Kidney and Pancreas Transplantation Department, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care. Recipient survival was computed using the Kaplan–Meier estimate.

Results. Sixteen recipients (69.6%) had primary function and 7 (30.4%) had delayed function. Nineteen recipients (82.6%) showed a drop in blood creatinine below 200 $\mu\text{mol/L}$ after KT. Hospital, 1- and 3-year survival were 96% (n = 22), 84.8% [95% CI 72–95] and 79% [95% CI 65–92], respectively; 1- and 3-year graft survival were 84.8 [95% CI 72–95] and 73% [95% CI 59–87], respectively. **Conclusion.** KT for patients aged ≥ 70 is a feasible treatment option for CKD stage 5.

Keywords: kidney transplantation, kidney recipients aged ≥ 70 , recipient survival, kidney graft survival, kidney transplant outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет отмечается рост числа пациентов 70 лет и старше с 4–5-й стадией хронической болезни почек (ХБП). По данным Всемирной организации здравоохранения, за 2019 год болезни почек вошли в состав 10 лидирующих причин смертности, поднявшись с 18-го на 10-е место за девятилетний период – смертность увеличилась с 813 000 до 1,3 миллиона человек [1, 2]. Увеличение смертности от ХБП наиболее выражено в группе лиц 70 лет и старше [2]. Улучшение выявления пациентов с ХБП, повышение качества медицинской помощи, открытие новых диализных центров по всей стране позволяет им получать заместительную почечную терапию (ЗПТ) и сохранять жизнь. Известно, что продолжительность и качество жизни при трансплантации почки (ТП) выше, чем при получении диализных методов ЗПТ, и кроме того, экономически предпочтительнее [3]. У пожилых пациентов выбор между диализом и ТП может быть затруднен из-за возможных неблагоприятных исходов, гетерогенности данной группы по

сопутствующим гериатрическим синдромам [4, 5]. За последние десятилетие мы наблюдаем увеличение числа потенциальных реципиентов 70 лет и старше в листе ожидания нашей клиники. В мире наблюдается аналогичная тенденция. Так, в Европе средний возраст реципиентов почки за последние два десятилетия увеличился на 10 лет, в то время как в США доля пациентов в возрасте 65–74 лет, включенных в лист ожидания, увеличилась с 2% в 1990-х годах до более 10% в 2012 году [6]. В связи со старением населения проводится все большее число ТП пожилым людям. [7].

Среди специалистов в настоящее время нет единого мнения относительно ранних и отдаленных исходов ТП у пациентов данной возрастной группы, сохраняются сомнения в необходимости проведения трансплантации при коморбидной патологии, повышающей риски негативного исхода. A. Artiles et al. провели метаанализ, по результатам которого отметили более низкие показатели выживаемости реципиентов 70 лет и старше на любом временном этапе послеоперационного периода и худшей 5-лет-

ней выживаемости почечного аллогенного трансплантата (ПАТ) [8].

По результатам анализа исходов 10 651 ТП, проведенных в Австралии и Новой Зеландии в период с 2000-го по 2015 г., из которых 279 (2,6%) составили ТП реципиентам старше 70 лет, Doucet et al. сообщили о более низкой 5-летней выживаемости возрастных реципиентов. Однако авторами было отмечено, что эта когорта больных получила ПАТ преимущественно от пожилых доноров и доноров с расширенными критериями [9]. В публикации Greg A. Knoll заявил, что несмотря на более низкую выживаемость при ТП в группе пациентов старше 65 лет при сравнении с выживаемостью в группе реципиентов 30–49 лет (61 и 75% соответственно), у пожилых реципиентов почки выживаемость была на 40–60% выше выживаемости пациентов, получавших диализные методы ЗПТ [10]. Похожие данные были опубликованы нефрологами из Испании [11].

В нашей стране имеются сообщения о редких случаях ТП пациентам старше 70 лет, в связи с чем было принято решение оценить результаты ТП пациентам данной возрастной группы в ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Цель: провести анализ ранних и отдаленных исходов трансплантаций почки от посмертных доноров у реципиентов 70 лет и старше.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов 23 ТП, выполненных в ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2014-го по 2023 г. реципиентам 70 лет и старше. Критерии включения в исследование – первичная ТП от посмертного донора, возраст реципиента 70 лет и старше. Критерии исключения: возраст реципиента моложе 70 лет, ТП от родственного донора, сочетающие ТП и других органов. Наблюдение за пациентами осуществляли с момента проведения ТП до утраты функции ПАТ или смерти реципиента.

Исследование

Для оценки выживаемости реципиентов и ПАТ использовали данные карт и историй болезни пациентов отделения трансплантации почки ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», амбулаторных карт реципиентов ПАТ Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Реципиенты

Исследуемую группу составили 23 реципиента почки. Медиана возраста составила 72 [70–77] года.

Гендерное распределение: 13 (57%) мужчин и 10 (43%) женщин. Среди заболеваний, приведших к развитию ХБП 5-й стадии, были: хронический гломерулонефрит – 9 (39,1%), гипертонический нефроангиосклероз – 7 (30,4%), хронический пиелонефрит – 3 (13%), поликистозная болезнь – 2 (8,7%), мочекаменная болезнь – 1 (4,4%), сахарный диабет 2-го типа – 1 (4,4%). Большинство пациентов (20 человек – 87%) на момент трансплантации почки получали диализные методы ЗПТ, из них 17 пациентов (73,9%) – посредством гемодиализа, трое реципиентов (13%) – посредством перitoneального диализа, у 3 (13%) пациентов с СКФ менее 15 мл/мин планировали введение в диализ.

Доноры

Медиана возраста доноров составила 60 [48–68] лет. Гендерное распределение: 12 (52%) мужчин и 11 (48%) женщин. Все трансплантаты почки были получены от доноров с констатированной смертью головного мозга, которая у 18 (78,3%) доноров возникла в результате острого нарушения мозгового кровообращения и у 5 (22%) – в результате черепно-мозговой травмы. Медиана креатинина и мочевины крови доноров на момент эксплантации составила 101,6 [53–214] мкмоль/л и 7,7 [2,7–14,4] ммоль/л соответственно. При бактериологическом исследовании перфузата донорских почек при всех ТП были получены отрицательные результаты.

Трансплантация

ПАТ распределяли на конкретного пациента ЛОТП, определяемого московским координационным центром органного донорства с учетом группы крови, количества совпадений по антигенам A, B, Dr главного комплекса гистосовместимости в паре «донор–реципиент» и отрицательного лимфоцитотоксического теста. Несовпадение по 5 антигенам системы HLA отметили в 10 парах «донор–реципиент» (43%), по 4 антигенам – в 9 парах (39%), по 3 антигенам – в 3 парах (13%).

ТП выполняли по стандартной методике: ПАТ размещали в подвздошной области, его сосуды анастомозировали с наружными подвздошными артерией и веной реципиента, мочеточник ПАТ – с мочевым пузырем реципиента. Медиана срока консервации ПАТ составила 15 [14–17] часов.

Иммуносупрессивная терапия

С целью профилактики отторжения трансплантата индукционную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) получили 18 пациентов (78%), из них monoclonalные антитела – 15 пациентов (65%), polyclonalные антитела – 3 реципиента (13%). Всем

пациентам назначали базовую трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциеврина, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы или пролиферативного сигнала и кортикостероиды. Так, в качестве основного компонента ИСТ 14 реципиентов (61%) получали циклоспорин, 9 реципиентов (39%) – тациролимус. В качестве второго компонента ИСТ 20 реципиентов (87%) принимали препараты миофеноловой кислоты, 3 (13%) – эверолимус.

Начальную функцию трансплантата почки считали первичной при наличии диуреза и отсутствии необходимости проведения дialisа в течение первых 7 дней послеоперационного периода, отсроченной – при необходимости проведения дialisных методов ЗПТ в течение первых 7 дней после ТП.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакета программного обеспечения Statistica for Windows v.12.0, StatSoft Inc. (США). Номинальные данные описывали с указанием медианы (Me) и 95% доверительного интервала. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Доверительные интервалы выживаемости были рассмотрены по Вейбулла. Кривые выживаемости были рассчитаны от даты хирургического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичную начальную функцию ПАТ отметили у 16 реципиентов (69,6%), отсроченную – у 7 (30,4%) реципиентов. На момент выписки реципиентов из стационара у 7 реципиентов уровень креатинина варьировал от 84 до 133 мкмоль/л, у 9 реципи-

ентов – от 134 до 200 мкмоль/л, у 6 реципиентов был выше 200 мкмоль/л, у 1 реципиента был выше 600 мкмоль/л. У 16 реципиентов период снижения креатинина крови менее 200 мкмоль/л варьировал от 1 до 25 дней, медиана составила 7 (3–15) дней. У 3 пациентов (13%) нормализация креатинина крови заняла от двух до пяти месяцев, еще у трех пациентов креатинин крови снизился до показателей 350 мкмоль/л.

Госпитальная выживаемость реципиентов составила 96% (n = 22). В одном случае (4%) смерть реципиента наступила в исходе тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности на фоне спонтанной перфорации толстой кишки. 1-летняя выживаемость реципиентов составила 84,8% [95% ДИ 72–95], 3-летняя – 79% [95% ДИ 65–92] (рис. 1).

В отдаленном послеоперационном периоде (трехлетний период) было отмечено 3 летальных исхода. На момент их смерти почечный трансплантат адекватно функционировал; причинами смерти были: онкологические осложнения (n = 1), кишечная непроходимость (n = 1), пневмония (n = 1). Необходимо отметить, что смерть пациентов наступила в течение первого года после трансплантации.

1-летняя выживаемость ПАТ составила 84,8 [95% ДИ 72–95]%, 3-летняя – 73 [95% ДИ 59–87]% (рис. 2).

Более долгую выживаемость как реципиентов, так и трансплантатов оценить в настоящее время затруднительно, поскольку большинству реципиентов трансплантация почки была выполнена после 2019 г. На сегодняшний день имеется два наблюдения

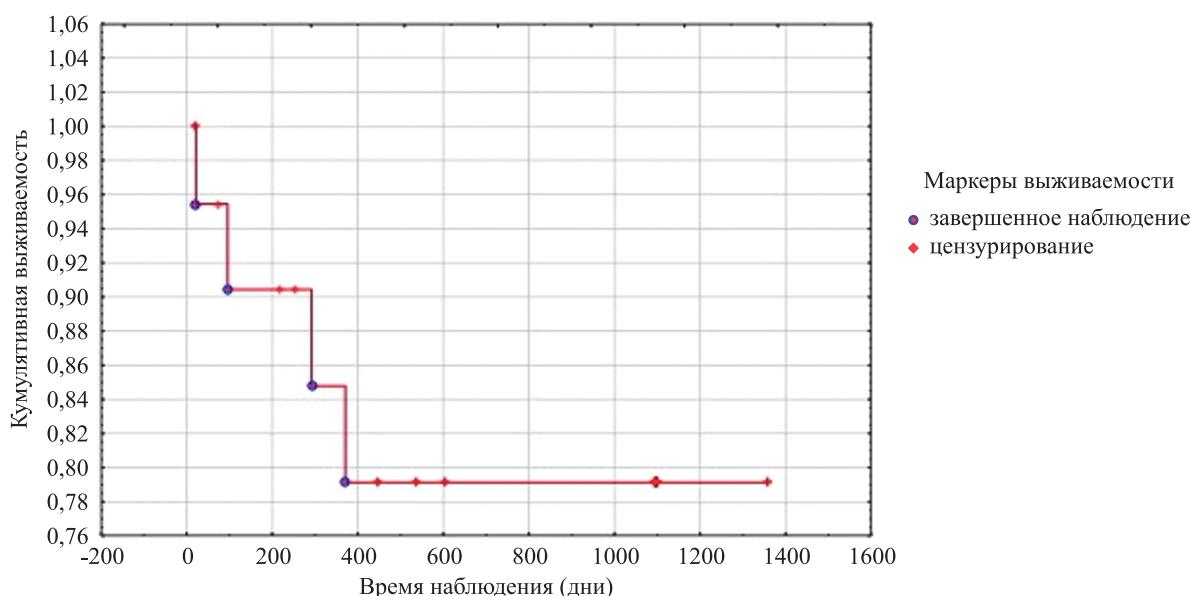


Рис. 1. Выживаемость реципиентов почки

Fig. 1. Kidney recipients survival rate

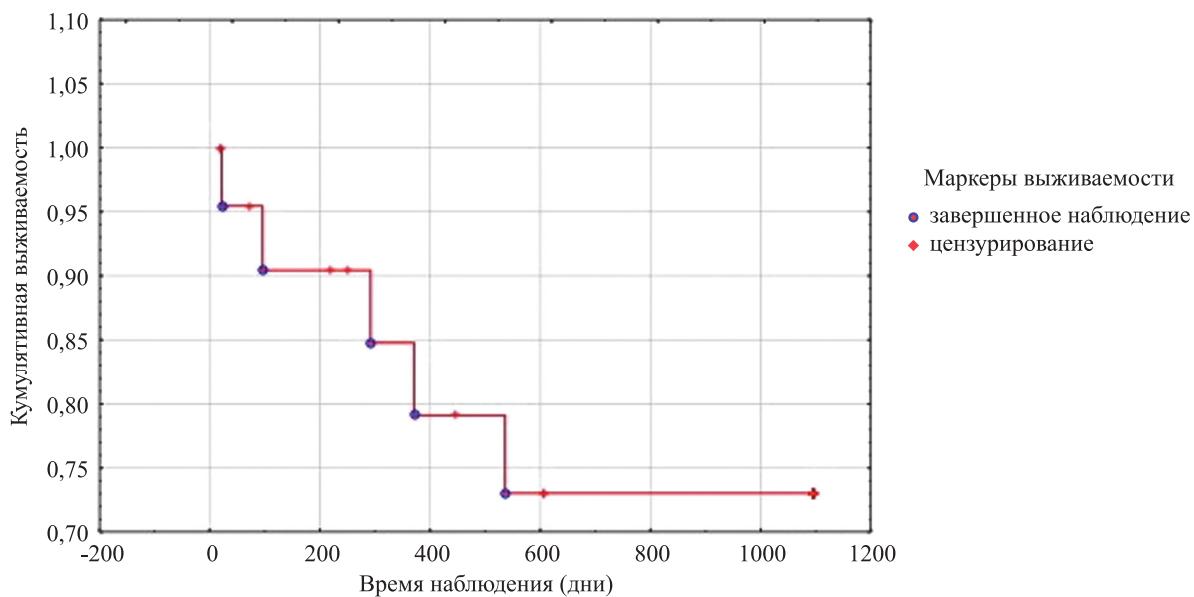


Рис. 2. Выживаемость трансплантата почки

Fig. 2. Kidney transplant survival rate

7-летней выживаемости реципиентов старше 70 лет с функционирующими ПАТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диализные методы ЗПТ значительно снижают качество жизни пациентов с ХБП 4–5-й стадии, которые испытывают постоянный дискомфорт в психическом и физическом плане [12–14]. Несмотря на улучшения качества оказываемой диализной ЗПТ, показатели смертности остаются высокими, особенно среди пожилых пациентов. Качество жизни пациентов, находящихся на гемодиализе, тесно связано с более высоким риском смерти [15]. Безусловно, эти факторы способствуют более широкому выбору трансплантационного лечения ХБП.

Полученные нами начальные результаты ТП пациентам 70 лет и старше оптимистичны. Так, показатели госпитальной, 1- и 3-летней выживаемости реципиентов составили 96; 84,8 и 79% соответственно, выживаемости ПАТ – 96; 84,8 и 73% соответственно. Необходимо отметить, что при постановке в ЛОТП был проведен тщательный отбор реципиентов, а при выявлении сопутствующей коморбидной патологии выполняли ее коррекцию при условии высокой приверженности пациентов к терапии и строгом выполнении ими рекомендаций. Бессистемный подход к трансплантации почки среди пациентов 70 лет и старше может снизить их выживаемость, учитывая высокий риск смерти в первый год после трансплантации. Так, все летальные исходы в отдаленном постлеоперационном периоде были отмечены в течение первого года после трансплантации. В исследовании специалистов из Франции, проведенном на основа-

нии регистра REIN, сообщается о важности раннего направления возрастных пациентов к нефрологу, поскольку нефрологическое наблюдение в течение года до начала диализа связано с лучшей выживаемостью и более высокой вероятностью трансплантации почки [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пересадка почки пациентам возрастной группы 70 лет и старше является возможным и эффективным методом лечения ХБП 4–5-й стадии при взвешенном подходе и тщательном отборе потенциальных реципиентов ПАТ для постановки в ЛОТП.

Финансирование: создано при поддержке Правительства г. Москвы, АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Создание цифровой экосистемы московского нефрологического кластера для продвижения альтернативных моделей оказания нефрологической помощи на дому пациентам с хронической болезнью почек стадий 3b, 4 и 5 и реципиентам донорских почек».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. The top 10 causes of death. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed January 10, 2024].

2. Румянцева ЕИ. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021; (1–2): 41–49. Rumyantseva EI. Chronic kidney disease as a global public health problem: trends in morbidity and mortality. *Health care Standardization Problems*. 2021; (1–2): 41–49. [In Russ.]. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>.
3. Singh P, Ng YH, Unruh M. Kidney Transplantation Among the Elderly: Challenges and Opportunities to Improve Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23 (1): 44–50. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.11.002>. PMID: 26709062.
4. Schoot TS, Goto NA, van Marum RJ, Hilbrands LB, Kerckhoffs APM. Dialysis or kidney transplantation in older adults? A systematic review summarizing functional, psychological, and quality of life-related outcomes after start of kidney replacement therapy. *Int Urol Nephrol*. 2022; 54 (11): 2891–2900. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03208-2>. PMID: 35513758.
5. Sabharwal S, Wilson H, Reilly P, Gupte CM. Heterogeneity of the definition of elderly age in current orthopaedic research. *Springerplus*. 2015; 4: 516. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1307-x>. PMID: 26405636.
6. Lemoine M, Guerrot D, Bertrand D. Transplantation rénale et sujet âgé : mise au point [Focusing on kidney transplantation in the elderly]. *Nephrol Ther*. 2018; 14 (2): 71–80. [In French]. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.06.003>. PMID: 29173815.
7. Peeters LEJ, Andrews LM, Hesselink DA, de Winter BCM, van Gelder T. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Pharmacol Res*. 2018; 130: 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.031>. PMID: 29501679.
8. Artiles A, Dominguez A, Subiela JD, Boissier R, Campi R, Prudhomme T et al. Kidney Transplant Outcomes in Elderly Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2023; 51: 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.02.011>. PMID: 37006961.
9. Doucet BP, Cho Y, Campbell SB, Johnson DW, Hawley CM, Teixeira-Pinto ARM et al. Kidney Transplant Outcomes in elderly Recipients: An Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) Registry Study. *Transplant Proc*. 2021; 53 (6): 1915–1926. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.06.024>. PMID: 34275599.
10. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61 (5): 790–797. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.049>. PMID: 23261121.
11. Hernández D, Alonso-Titos J, Armas-Padrón AM, Ruiz-Estebar P, Cabello M, López V et al. Mortality in Elderly Waiting-List Patients Versus Age-Matched Kidney Transplant Recipients: Where is the Risk? *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43 (1): 256–275. <https://doi.org/10.1159/000487684>. PMID: 29490298.
12. Fonseca-Correa JI, Jassal SV. Health Care for Older Adults with Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17 (8): 1110–1112. <https://doi.org/10.2215/CJN.07110622>. PMID: 35902129.
13. Saeed F, Ladwig SA, Epstein RM, Monk RD, Duberstein PR. Dialysis Regret: Prevalence and Correlates. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15 (7): 957–963. <https://doi.org/10.2215/CJN.13781119>. PMID: 32499230.
14. De Rooij ENM, Meuleman Y, de Fijter JW, Le Cessie S, Jager KJ, Chesnaye NC et al. Quality of Life before and after the Start of Dialysis in Older Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17 (8): 1159–1167. <https://doi.org/10.2215/CJN.16371221>. PMID: 35902127.
15. Ishiwatari A, Yamamoto S, Fukuma S, Hasegawa T, Wakai S, Nangaku M. Changes in Quality of Life in Older Hemodialysis Patients: A Cohort Study on Dialysis Outcomes and Practice Patterns. *Am J Nephrol*. 2020; 51 (8): 650–658. <https://doi.org/10.1159/000509309>. PMID: 32739911.
16. Piveteau J, Raffray M, Couchoud C, Ayav C, Chatelet V, Vigneau C et al. Pre-dialysis care trajectory and post-dialysis survival and transplantation access in patients with end-stage kidney disease. *J Nephrol*. 2023; 36 (7): 2057–2070. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01711-y>. PMID: 37505404.

Статья поступила в редакцию 25.04.2024 г.
The article was submitted to the journal on 25.04.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-117-123

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СТЕНКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.М. Лысенко¹, И.Ю. Тюняева¹, А.О. Шевченко¹⁻³

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

Высокая артериальная жесткость (риgidность) является важным доклиническим индикатором нарушения функции сердечно-сосудистой системы, развития артериальной гипертензии и поражения органов-мишней, а также увеличивает риск развития отдаленных неблагоприятных событий. Реципиенты солидных органов сталкиваются с множественными факторами риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в связи с отторжением трансплантата, пожизненным приемом лекарственных препаратов и адаптационными особенностями функционирования пересаженного органа. В обзоре представлен анализ результатов исследований, посвященных основным функциональным показателям ригидности периферических артерий, а также потенциальному влиянию иммуносупрессивной терапии у реципиентов солидных органов на показатели ригидности сосудистой стенки.

Ключевые слова: жесткость, ригидность стенки артерии, иммуносупрессия, реципиенты.

FUNCTIONAL INDICATORS OF PERIPHERAL ARTERIAL STIFFNESS IN SOLID ORGAN RECIPIENTS (LITERATURE REVIEW)

М.М. Lysenko¹, И.Ю. Tyunyaeva¹, А.О. Shevchenko¹⁻³

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

Increased arterial stiffness is an important preclinical indicator of cardiovascular dysfunction, arterial hypertension and target organ injury. This condition increases the risk of long-term adverse events. Solid organ recipients face multiple risk factors for cardiovascular complications due to transplant rejection, lifelong medication use and adaptive features of the transplanted organ. The review presents an analysis of the results of studies on the main functional indicators of peripheral arterial stiffness, as well as the potential effect of immunosuppressive therapy on indicators of vascular stiffness in solid organ recipients.

Keywords: stiffness, arterial stiffness, immunosuppression, recipients.

Увеличение жесткости стенки периферических артерий представляет собой биологический процесс, который связан с увеличением возраста [1, 2], величиной артериального давления [3], воспалением [4, 5] и кальцификацией сосудистой стенки [6]. Ри-

гидность стенки артерий также может быть связана с возрастом донора [7], показателем жесткости стенки артерий у родственного донора почки [8], посттрансплантационным сахарным диабетом [9], длительностью холодовой ишемии [10], функцией

Для корреспонденции: Лысенко Мария Магомедрасуловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 236-59-71. E-mail: maria4573@yandex.ru

Corresponding author: Maria Lysenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (926) 236-59-71. E-mail: maria4573@yandex.ru

трансплантата [11], гипомагниемией [12], отторжением трансплантированного органа [13]. Кроме того, иммуносупрессивная терапия может оказывать влияние на жесткость, или ригидность, стенки артерий [14].

Ригидность, или жесткость, артериальной стенки стала фактически синонимом скорости распространения пульсовой волны (СПВ, СПВ) – скорости, с которой артериальный пульс распространяется вдоль артериальной стенки. Теоретически это может быть продемонстрировано таким образом, что в упругой трубке однородной структуры с площадью поперечного сечения A , заполненной жидкостью с плотностью ρ , возмущение в системе распространяется волной по этой трубке со скоростью пульсовой волны (СПВ) и выражается уравнением Брамвелла–Хилла (Bramwell J.C., Hill A.V., 1922):

$$СПВ = \sqrt{\frac{A \partial P}{\rho \partial A}},$$

где ∂A – изменение площади просвета в ответ на изменение давления ∂P .

$D = \frac{\partial A}{A \partial P}$, где D представляет собой растяжимость трубы (определенная как относительное изменение площади поперечного сечения в ответ на давление).

Следовательно, $СПВ = \sqrt{\frac{1}{\rho D}}$. Таким образом, высокая жесткость сосудов (более низкая D) приводит к более высокой СПВ. Несмотря на некоторые ограничения, измерение СПВ обладает рядом преимуществ для клинической практики. При измерении по сегментам (например, в аорте) СПВ дает среднее значение ее жесткости. В клинической практике скорость пульсовой волны чаще всего рассчитывается по формуле $СРПВ = \Delta L / \Delta T$, где ΔL – это расстояние между двумя точками измерения, а ΔT – время, за которое артериальный пульс проходит от проксимальной к дистальной точке измерения [15]. Аорта – основной эластический сосуд в организме, СПВ в аорте или ее сегментах, вероятно, представляет собой наиболее информативный показатель. Самым широко распространенным методом измерения аортальной СПВ является каротидно-феморальная СПВ, время прохождения которой оценивается по допплеровским сигналам, измеренным на сонных и бедренных артериях, которые находятся относительно близко к аорте [15]. Существует несколько устройств для измерения, включая коммерчески доступные системы, такие как Complior [16], Sphygmocor [17], Pulsepen [18] и другие, а также специально разработанные системы сбора данных (которые, например, использовались в популяционных исследованиях Framingham [19] и Asklepios [20]). В идеале измерения выполняются

одновременно; последовательные измерения вместе с синхронизацией по ЭКГ являются лучшим альтернативным методом. Любой ультразвуковой аппарат с сосудистым датчиком также может быть использован при условии соблюдения методологии и наличия соответствующего программного обеспечения. Трудности возникают при оценке длины каротидно-феморального пути: внутриартериальное расстояние нужно оценивать по измерениям на поверхности тела, и пульсовая волна не проходит строго прямо по одному пути от сонной артерии до места измерения бедренной артерии. Было предложено много методов для расчета расстояния, что создает определенные сложности в стандартизации измерений, но в настоящее время принято рассчитывать СПВ, используя $0,8 \times$ расстояние между местом измерения общей сонной артерии и общей бедренной артерии [21]. Каротидно-бедренная скорость пульсовой волны считается эталоном для клинических исследований в Европе и Соединенных Штатах из-за наличия большой базы данных референсных значений, полученных по всей Европе [22], и исследований, демонстрирующих прогностическую значимость этого показателя [23–26].

Результаты измерения СПВ следует оценивать в соответствии с возрастом пациента. Рекомендации Европейского общества кардиологов от 2007 г. определили фиксированное пороговое значение 12 м/с для выявления пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [27]. Позднее консенсус экспертов установил это значение на уровне 10 м/с [21].

Еще одним показателем, отражающим ригидность стенки артерии, является индекс аугментации. Индекс аугментации основан на отражении пульсовой волны и является общепринятой мерой жесткости артериальной стенки. Индекс аугментации определяется как отношение аугментации систолического артериального давления к пульсовому давлению. Для его расчета необходимо определить точку слияния прямой и отраженной волн (точка перегиба). Согласно некоторым наблюдениям, эта точка перегиба соответствует пику скорости кровотока, и для ее идентификации было разработано несколько алгоритмов [28–30].

Характеристический импеданс – еще один показатель жесткости стенки артерий. Он связывает абсолютное артериальное давление в определенном месте с абсолютной скоростью кровотока в том же месте в отсутствии отраженных волн [31]. Характеристический импеданс (Z_c) связан с СПВ формулой: $Z_c = СПВ \times \rho$. Поскольку плотность крови приблизительно равна единице, эти значения численно почти идентичны, когда выражены в см/с или в дина-с на $см^3$ [31]. Практически невозможно измерить характеристический импеданс неинвазивными методами из-за трудностей, связанных с исключением эффек-

тов отраженных волн и ошибок при неинвазивном измерении скорости кровотока и давления.

ДРУГИЕ ПАРАМЕТРЫ УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СТЕНКИ АРТЕРИИ

1. Растворимость артерий – изменение относительного диаметра (или площади) при увеличении давления. Обратно противоположно модулю упругости $\Delta D/\Delta P \times D$ (mm Hg⁻¹).

2. Коэффициент растворимости – это относительное изменение площади поперечного сечения сосуда на единицу давления

$$DC = [\Delta A/A]/\Delta P = 2 \times \Delta d/d/\Delta P.$$

3. Компактность – абсолютное изменение диаметра (или площади) при определенном давлении и определенной длине сосуда

$$\Delta D/\Delta P \text{ (cm/mm Hg) или (cm}^2/\text{mm Hg}).$$

4. Объемный модуль упругости – шаг давления, необходимый теоретически для увеличения объема на 100%

$$\Delta P/(\Delta V/V) \text{ (mm Hg)} = \Delta P/(\Delta D/D) \text{ (mm Hg)},$$

без изменения длины.

5. Эластический модуль – шаг давления, необходимый теоретически для 100% растворения диаметра из состояния покоя при фиксированной длине сосуда

$$(\Delta P \times D/\Delta D) \text{ (mm Hg)}.$$

ЖЕСТКОСТЬ СТЕНКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ И ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Известно, что дисрегуляция активности матриксных металлопротеиназ провоцирует развитие патологических процессов в сосудистой стенке. Было отмечено влияние иммуносупрессивных лекарственных препаратов на активность матриксных металлопротеиназ. В исследовании корейских авторов при изучении действия циклоспорина на эндотелиальные клетки пупочной вены получены результаты, показывающие, что циклоспорин активирует большинство матриксных металлопротеиназ (кроме MMP-2) в клетках эндотелия [32]. В британском исследовании на лабораторных животных изучалось влияние циклоспорина, такролимуса и рапамицина на гиперплазию интимы, экспрессию генов, ассоциированных с фиброзом, и отложение белков внеклеточного матрикса. Во всех группах через 14 дней наблюдалось значительное ингибирование матриксной металлопротеиназы (MMP)-2, MMP-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP)-1, трансформирующего фактора роста (TGF)-бета и экспрессии коллагена III ($p < 0,001$), но повышалось отложение депозитов внеклеточного матрикса [33]. В работе Bianchi et al. изучалось влияние циклоспорина на экспрессию

фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и MMP-2 в миокарде крыс. У лабораторных животных в группе получавших циклоспорин наблюдались структурные изменения миокарда с дегенерацией и фиброзом и значимым повышением как MMP2, так и VEGF в сравнении с контрольной группой [34].

В голландском исследовании, включавшем когорту из 330 пациентов с трансплантированной почкой, скорость пульсовой волны оказалась прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, событий и выживаемости, независимо от возраста пациента. У пациентов с СПВ 7,5 м/с и выше выживаемость оказалась хуже, чем у пациентов с СПВ <7,5 м/с [35]. В 2011 году в проспективном исследовании, включающем 512 реципиентов почечного трансплантата, во время трансплантации почки были измерены показатель СПВ, центральное давление аугментации и индекс аугментации. Средний период наблюдения составил 5 лет, СПВ и давление аугментации были включены в модель, основанную на клинических переменных и лабораторных данных для прогнозирования сердечно-сосудистых событий. Добавление данных СПВ и давления аугментации привело к обновлению и реклассификации сердечно-сосудистых событий на 15,9%. Более того, у пациентов с СПВ 8,1 м/с и выше была хуже сердечно-сосудистая выживаемость по сравнению с пациентами с СПВ <8,1 м/с [36]. Исследование норвежских авторов, включающее 1022 реципиента почечного трансплантата, показало, что ниже порогового значения – 12 м/с – каждый прирост СПВ на 1 м/с, начиная со скорости 8 м/с, был связан с увеличением риска смертности на 36% [37]. Представленные результаты исследований показывают мощное прогностическое значение СПВ в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности независимо от возраста и других клинических или лабораторных переменных и подтверждают данные, полученные в других исследованиях с участием различных популяций пациентов [38–40].

Результаты ранних исследований о влиянии ингибиторов кальциневрина на функции крупных артерий были противоречивы. В проспективном исследовании Zoungas et al. сравнивали СПВ до и после трансплантации почки у 36 пациентов [41]. Через 12 месяцев после трансплантации СПВ улучшилась у всех пациентов независимо от применения циклоспорина или такролимуса, хотя снижение индекса аугментации было больше у пациентов, получавших такролимус ($8,0 \pm 16,5\%$ против $27,4 \pm 18,2\%$; $p = 0,01$). В небольшом исследовании Covic et al. было продемонстрировано, что циклоспорин резко снижал индекс аугментации [42]. Однако в исследовании отсутствовала контрольная группа, а снижение индекса аугментации после приема циклоспорина было связано с уменьшением времени отраженной

волны, что может привести к увеличению СПВ в долгосрочной перспективе. В тот же период было проведено параллельное исследование (включая 250 стабильных реципиентов почечного трансплантата), которое показало, что циклоспорин повышал индекс аугментации и артериальное давление в значительно большей степени, чем таクロлимус [43]. В 2007 г. Strozecki et al. сравнили СПВ у 76 пациентов, принимавших циклоспорин, и у 76 пациентов, принимавших таクロлимус [44]. Две исследовательские группы совпадали по основным клиническим характеристикам (возраст, артериальное давление, длительность нахождения на гемодиализе, сахарный диабет). В группе получавших циклоспорин обнаруживались более высокие значения СПВ по сравнению с группой получавших таクロлимус ($9,33 \pm 2,10$ против $8,54 \pm 1,35$ соответственно; $p < 0,01$). В другом исследовании тех же авторов с применением анализа пошаговой множественной регрессии было отмечено, что возраст, мужской пол, среднее артериальное давление, циклоспорин (по сравнению с таクロлимусом) и концентрация глюкозы натощак были независимо связаны с увеличением СПВ [45]. Влияние циклоспорина на жесткость стенки артерий, вероятно, связано с повышением сосудистого тонуса или нарушением вазодилатирующих свойств оксида азота. Учитывая, что прием циклоспорина связан с более высоким значением СПВ, переход на таクロлимус может способствовать снижению жесткости артериальной стенки. Эта гипотеза была проверена в небольшом исследовании, где стабильные реципиенты почки, принимавшие циклоспорин более 10 лет, были переведены на таクロлимус. СПВ и амбулаторный суточный мониторинг артериального давления (СМАД) измерялись исходно и через 3 месяца после конверсии, различий не было выявлено ни в показателях артериального давления, ни в СПВ, вероятно, из-за короткого промежутка времени после замены препарата [46]. Все приведенные исследования предполагают возможное негативное влияние ингибиторов кальциневрина, в особенности циклоспорина, на СПВ. В рандомизированном клиническом исследовании 17 из 27 пациентов были переведены с циклоспорина на эверолимус через 6 месяцев после трансплантации почки. СПВ оставалась стабильной в группе получавших эверолимус ($9,50 \pm 1,92$ м/с против $9,13 \pm 1,62$, Δ СПВ $-0,37 \pm 1,14$ м/с), тогда как в группе получавших циклоспорин она была повышена ($9,93 \pm 1,94$ м/с против $10,8 \pm 2,24$, Δ РВВ $+0,89 \pm 1,47$ м/с) [47]. В исследовании Gungor et al. не было выявлено преимуществ в отношении СПВ или индекса аугментации (Aix) у пациентов, получавших ингибиторы mTOR (не менее 6 месяцев – либо сиролимус, либо эверолимус), по сравнению с лечением ингибиторами кальциневрина (циклоспорин или таクロлимус) [48]. В анализе методом линейной

регрессии только классические факторы риска (возраст, артериальное давление, уровень холестерина и протеинурия) были предикторами артериальной жесткости. Позднее было проведено рандомизированное клиническое исследование влияния поздней конверсии ингибиторов кальциневрина (таクロлимус) на ингибиторы mTOR (эверолимус) и отмечен некоторый положительный эффект, связанный с регрессией гипертрофии левого желудочка в обеих группах. Как вторичные результаты, изменения артериального давления (СМАД) и СПВ оценивались до и после конверсии. Среднее время после трансплантации составило 1,7 года для группы таクロлимуса (25 пациентов) и 1,3 года для группы эверолимуса (31 пациент). В течение 24 месяцев после рандомизации обе группы имели очень хорошо контролируемое артериальное давление, хотя статус «диппер» был у большинства пациентов, получающих эверолимус; 30% получавших таクロлимус были «нон-дипперами» (по сравнению с 22% пациентов, получавших эверолимус). Величина СПВ исходно и через 12 и 24 месяца находилась в диапазоне нормальных значений, без существенных различий между двумя группами [49]. Другое исследование оценивало СПВ и артериальное давление (СМАД) [50]. Величина СПВ была измерена у 277, 223 и 184 пациентов через 12 и 24 месяца. Пациенты, переведенные на эверолимус, имели небольшое снижение СПВ (12-й месяц – 0,24 м/с; 24-й месяц – 0,03 м/с), в то время как у пациентов, принимавших циклоспорин, наблюдалось прогрессирующее увеличение СПВ (12-й месяц – 0,11 м/с; 24-й месяц – 0,16 м/с); исходные значения были в пределах нормы (в среднем 7,8 м/с для группы эверолимуса и 7,6 м/с для группы циклоспорина). Последующее наблюдение через 24 месяца подтвердило прогностическую ценность СПВ, так как частота сердечно-сосудистых событий во всей когорте была низкой (2,8% в группе эверолимуса и 4,8% в группе циклоспорина). Поскольку даже незначительные изменения (0,4–0,5 м/с) обычно происходят в течение длительного промежутка времени, длительность последующего наблюдения (через 24 месяца), вероятно, была недостаточной для обнаружения любых существенных изменений СПВ [51, 52]. Учитывая, что пациенты с исходно высокой СПВ склонны к более быстрому росту величины этого показателя [53], не исключаем, что переход на ингибиторы mTOR полезен для такой группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жесткость, или ригидность, стенки магистральных артерий эластического и мышечно-эластического типа является известным независимым предиктором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [54–56]. Неинвазивные методы исследования системной и локальной жесткости на осно-

ве измерения скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации и других показателей нашли широкое применение в клинической практике [57, 58]. Опубликованные данные о механизмах регуляции и влиянии иммуносупрессивных препаратов на показатели жесткости сосудистой стенки позволяют предполагать, что снижение жесткости артериальной стенки может стать терапевтической мишенью для улучшения качества жизни у реципиентов солидных органов [59–62].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43 (6): 1239–1245.
2. Giudici A, Li Y, Yasmin, Cleary S, Connolly K, McEnery C et al. Time-course of the human thoracic aorta ageing process assessed using uniaxial mechanical testing and constitutive modelling. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2022; 134: 105339.
3. Belhadjer Z, Ladouceur M, Soulat G, Legendre A, Gencser U, Dietenbeck T et al. Increased aortic pressures and pulsatile afterload components promote concentric left ventricular remodeling in adults with transposition of the great arteries and arterial switch operation. *Int J Cardiol.* 2024; 15 (405): 131969.
4. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 46 (5): 1118–1122.
5. Elçioğlu BC, Baydar O, Helvacı F, Karataş C, Aslan G, Kılıç A et al. Evaluation of pulmonary arterial stiffness and comparison with right ventricular functions in patients with cirrhosis preparing for liver transplantation. *J Clin Ultrasound.* 2022; 50 (6): 749–755.
6. Alcici-Moreira AM, Vitarelli MO, Velloso TA, Carvalho-Ribeiro IA, Dario DM, Polese JC et al. Aortic pulse wave analysis and functional capacity of heart transplantation candidates: a pilot study. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 10504.
7. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebret T et al. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19 (4): 798–805.
8. Bahous SA, Khairallah M, Al Danaf J, Halaby R, Korjani S, Daaboul Y et al. Renal function decline in recipients and donors of kidney grafts: role of aortic stiffness. *Am J Nephrol.* 2015; 41 (1): 57–65.
9. Birdwell KA, Jaffe G, Bian A, Wu P, Ikizler TA. Assessment of arterial stiffness using pulse wave velocity in tacrolimus users the first year post kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 93.
10. Strózecki P, Adamowicz A, Kozłowski M, Włodarczyk Z, Manitius J. Long graft cold ischemia time is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009; 41 (9): 3580–3584.
11. Salib M, Girerd N, Simon A, Kearney-Schwartz A, Duarte K, Leroy C et al. Levels of Procollagen Type I C-Terminal Pro-Peptide and Galectin-3, Arterial Stiffness Measured By Pulse Wave Velocity, and Cardiovascular Morbidity and Mortality in 44 Patients 2 Years After Kidney Transplantation. *Ann Transplant.* 2023; 28: e938137.
12. Van Laecke S, Maréchal C, Verbeke F, Peeters P, van Biesen W, Devuyst O et al. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (7): 2362–2369.
13. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Можейко НП, Готье СВ. Динамика показателя ригидности стенки общей сонной артерии на фоне лечения отторжения трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 17 (3): 8–13. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasirova AA, Mozheiko NP, Gautier SV. Dynamics Of Rigor In Treatment Of Heart Transplant Rejections. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015; 17 (3): 8–13. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2015-3-8-13.
14. Martínez-Castelao A, Sarrias X, Bestard O, Gil-Vernet S, Serón D, Cruzado JM et al. Arterial elasticity measurement in renal transplant patients under anticalcineurin immunosuppression. *Transplant Proc.* 2005; 37 (9): 3788–3790.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27 (21): 2588–2605.
16. O'Brien E, Stergiou G, Palatini P, Asmar R, Ioannidis JP, Kollias A et al. Validation protocols for blood pressure measuring devices: the impact of the European Society of Hypertension International Protocol and the development of a Universal Standard. *Blood Press Monit.* 2019; 24 (4): 163–166.
17. Giudici A, Wilkinson IB, Khir AW. Review of the Techniques Used for Investigating the Role Elastin and Collagen Play in Arterial Wall Mechanics. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2021; 14: 256–269.
18. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens.* 2004; 22 (12): 2285–2293.
19. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 121 (4): 505–511.
20. Segers P, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Vermeersch SJ, De Bacquer D, Van Bortel LM et al. Asklepios investigators. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension.* 2007; 49 (6): 1248–1255.

21. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012; 30 (3): 445–448.
22. Elosua R, Toloba A, Arnold R, De Groot E, Martí-Lluch R, Degano IR et al. Carotid artery stiffness and risk of vascular events and mortality: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2024; 77 (4): 314–323.
23. Park HW, Ozcan I, Toya T, Ahmad A, Kanaji Y, Kushwaha SS et al. Invasive aortic pulse pressure is linked to cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Int J Cardiol.* 2023; 370: 167–174.
24. Cameron K, El Hassan M, Sabbagh R, Freed DH, Nobes DS. Experimental investigation into the effect of compliance of a mock aorta on cardiac performance. *PLoS One.* 2020; 15 (10): e0239604.
25. Petrova M, Li Y, Gholipour A, Kiat H, McLachlan CS. The influence of aortic stiffness on carotid stiffness: computational simulations using a human aorta carotid model. *R Soc Open Sci.* 2024; 11 (3): 230264.
26. Laugesen E, Olesen KKW, Peters CD, Buus NH, Mæeng M, Botker HE, Poulsen PL. Estimated pulse wave velocity is associated with all-cause mortality during 8.5 years follow-up in patients undergoing elective coronary angiography. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11 (10): e025173.
27. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25 (6): 1105–1187.
28. Sharkey EJ, Di Maria C, Klinge A, Murray A, Zheng D, O'Sullivan J, Allen J. Innovative multi-site photoplethysmography measurement and analysis demonstrating increased arterial stiffness in paediatric heart transplant recipients. *Physiol Meas.* 2018; 39 (7): 074007.
29. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, Boutouyrie P, Guala A, Jerončić A et al. 2024 Recommendations for Validation of Noninvasive Arterial Pulse Wave Velocity Measurement Devices. *Hypertension.* 2024; 81 (1): 183–192.
30. Katsuda SI, Hazama A. Estimation of Central Systolic Blood Pressure from Peripheral Pressure Waves using a Novel Second Systolic Pressure-Based Method in Normal and Heritable Hypercholesterolemic Rabbits. *J Atheroscler Thromb.* 2023; 30 (9): 1132–1141.
31. Nichols WW, O'Rourke MF, Hartley C. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles. 7-th ed. London: Arnold; New York: Oxford University Press, 2022: 320–384.
32. Ha E, Mun KC. Effects of cyclosporine on metalloproteinase in endothelial cells. *Transplant Proc.* 2012; 44 (4): 991–992.
33. Waller JR, Brook NR, Bicknell GR, Nicholson ML. Differential effects of modern immunosuppressive agents on the development of intimal hyperplasia. *Transpl Int.* 2004; 17 (1): 9–14.
34. Bianchi R, Rodella L, Rezzani R. Cyclosporine A up-regulates expression of matrix metalloproteinase 2 and vascular endothelial growth factor in rat heart. *Int Immunopharmacol.* 2003; 3 (3): 427–433.
35. Mitchell IA, McKay H, Van Leuven C, Berry R, McCutcheon C, Avard B et al. A prospective controlled trial of the effect of a multi-faceted intervention on early recognition and intervention in deteriorating hospital patients. *Resuscitation.* 2010; 81 (6): 658–666.
36. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski JM et al. CORD Study Investigators. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (1): 153–159.
37. Dahle DO, Eide IA, Åsberg A, Leivestad T, Holdaas H, Jenssen TG et al. Aortic Stiffness in a Mortality Risk Calculator for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2015; 99 (8): 1730–1737.
38. Heleniak Z, Illersperger S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F. Kidney graft function and arterial stiffness in renal transplant recipients. *Acta Biochim Pol.* 2021; 68 (2): 331–339.
39. Olczyk P, Małyszczak A, Gołębowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O et al. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. *Transplant Proc.* 2020; 52 (8): 2337–2340.
40. Coppola JA, Gupta D, Lopez-Colon D, DeGroff C, Vyas HV. Elevated Aortic Stiffness after Pediatric Heart Transplantation. *Pediatr Cardiol.* 2023; 10.1007/s00246-023-03245-3.
41. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int.* 2004; 65 (5): 1882–1889.
42. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45 (6): 965–977.
43. Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CR. Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2002; 62 (1): 166–171.
44. Strózecki P, Adamowicz A, Włodarczyk Z, Manitius J. The influence of calcineurin inhibitors on pulse wave velocity in renal transplant recipients. *Ren Fail.* 2007; 29 (6): 679–684.
45. Strózecki P, Adamowicz A, Włodarczyk Z, Manitius J. Factors associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Med Sci Monit.* 2010; 16 (6): CR301-6.
46. Gelens MA, Christiaans MH, v Hooff JP. Do blood pressure and arterial wall properties change after conversion from cyclosporine to tacrolimus? *Transplant Proc.* 2005; 37 (4): 1900–1901.
47. Seckinger J, Sommerer C, Hinkel UP, Hoffmann O, Zeier M, Schwenger V. Switch of immunosuppression from

- cyclosporine A to everolimus: impact on pulse wave velocity in stable de-novo renal allograft recipients. *J Hypertens.* 2008; 26 (11): 2213–2219.
48. *Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Hur E, Demirci MS, Asci G, Toz H.* The effect of immunosuppressive treatment on arterial stiffness and matrix Gla protein levels in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2011; 75 (6): 491–496.
49. *Cruzado JM, Pascual J, Sánchez-Fructuoso A, Serón D, Díaz JM, Rengel M et al.* Controlled randomized study comparing the cardiovascular profile of everolimus with tacrolimus in renal transplantation. *Transpl Int.* 2016; 29 (12): 1317–1328.
50. *Holdaas H, de Fijter JW, Cruzado JM, Massari P, Nasan B, Kanellis J et al.* Cardiovascular Parameters to 2 years After Kidney Transplantation Following Early Switch to Everolimus Without Calcineurin Inhibitor Therapy: An Analysis of the Randomized ELEVATE Study. *Transplantation.* 2017; 101 (10): 2612–2620.
51. *McEnery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators.* Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (9): 1753–1760.
52. *AlGhatri M, Morrell CH, Becker LC, Chantler PD, Najar SS, Ferrucci L et al.* Longitudinal uncoupling of the heart and arteries with aging in a community-dwelling population. *Geroscience.* 2021; 43 (2): 551–561.
53. *Cohen JB, Mitchell GF, Gill D, Burgess S, Rahman M, Hanff TC et al.* Arterial Stiffness and Diabetes Risk in Framingham Heart Study and UK Biobank. *Circ Res.* 2022; 131 (6): 545–554.
54. *Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF.* Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res.* 2021; 128 (7): 864–886.
55. *Xuereb RA, Magri CJ, Xuereb RG.* Arterial Stiffness and its Impact on Cardiovascular Health. *Curr Cardiol Rep.* 2023; 25 (10): 1337–1349.
56. *Regnault V, Lacolley P, Laurent S.* Arterial Stiffness: From Basic Primers to Integrative Physiology. *Annu Rev Physiol.* 2024; 86: 99–121.
57. *Banegas JR, Townsend RR.* Arterial stiffness and reference values. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020; 73 (1): 11–13.
58. *Oliveira AC, Cunha PMGM, Vitorino PVO, Souza ALL, Deus GD, Feitosa A et al.* Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119 (4): 604–615.
59. *Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, Sahebkar A.* Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *Biomed Res Int.* 2021; 2021: 5548310.
60. *Maruhashi T, Higashi Y.* Is carotid arterial stiffness a therapeutic target of statin therapy? *Hypertens Res.* 2023; 46 (3): 768–770.
61. *Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Bach P, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F.* The renin-angiotensin-aldosterone system blockade and arterial stiffness in renal transplant recipients – a cross-sectional prospective observational clinical study. *Acta Biochim Pol.* 2020; 67 (4): 613–622.
62. *Lees JS, Mangion K, Rutherford E, Witham MD, Woodward R, Roditi G et al.* Vitamin K for kidney transplant organ recipients: investigating vessel stiffness (ViKTORIES): study rationale and protocol of a randomised controlled trial. *Open Heart.* 2020; 7 (2): e001070.

Статья поступила в редакцию 29.05.2024 г.
The article was submitted to the journal on 29.05.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-124-133

ВК-ВИРУСНАЯ НЕФРОПАТИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Попов^{1, 2}, Р.Г. Гусейнов^{1, 3}, К.В. Сивак^{1, 4}, И.Н. Исакова-Сивак¹, В.В. Перепелица¹, Т.А. Лелявина^{1, 5}

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российской Федерации

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

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российской Федерации

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российской Федерации

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

В статье представлен обзор литературы, посвященной актуальной проблеме современной трансплантологии – ВК-вирусной нефропатии после нефротрансплантации. Отражены факторы риска реактивации ВК-вируса у иммунокомпрометированных пациентов. Рассмотрены вопросы скрининга и диагностики ВК-вирусной инфекции у лиц с трансплантированной почкой. Подчеркивается роль ВК-вирусной нефропатии в утрате почечного трансплантата. Обсуждены клинические проявления и стратегии лечения ВК-вирусной нефропатии при трансплантации почки.

Ключевые слова: ВК-вирус, полиомавирус, трансплантация почки, ВК-вирусная нефропатия, диагностика, лечение.

BK VIRUS NEPHROPATHY IN KIDNEY TRANSPLANTATION (LITERATURE REVIEW)

S.V. Popov^{1, 2}, R.G. Huseynov^{1, 3}, K.V. Sivak^{1, 4}, I.N. Isakova-Sivak¹, V.V. Perepelitsa¹, T.A. Lelyavina^{1, 5}

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

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

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

⁴ Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

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

The article presents a review of the literature on the current problem of modern transplantology – BK viral nephropathy after nephrotransplantation. Risk factors for BK virus reactivation in immunocompromised patients are reflected. The issues of screening and diagnosis of BK viral infection in people with a transplanted kidney are considered. The role of BK viral nephropathy in renal graft loss is emphasized. The clinical manifestations and treatment strategies of BK viral nephropathy in kidney transplantation are discussed.

Keywords: BKV, polyomavirus, kidney transplantation, BK viral nephropathy, diagnosis, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

ВК-вирус (полиомавирус) представляет собой небольшой безоболочечный вирус с двухцепочечной ДНК, принадлежит к семейству *Polyomaviridae*,

штаммы которого подразделяются на шесть генотипов в соответствии с полиморфизмом VP1 и NCCR. Четыре классифицированных генотипа ВК-вируса приводят к преимущественно бессимптомным ин-

Для корреспонденции: Лелявина Татьяна Александровна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (911) 908-90-18. E-mail: tatiyanalelyavina@mail.ru

Corresponding author: Tatyana Lelyavina. Address: 2, Akkurateva str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (911) 908-90-18. E-mail: tatiyanalelyavina@mail.ru

фекциям в детском возрасте [1, 2]. Вирусный агнопротеин играет ключевую роль в инфекционном цикле BKV – в сборке, морфогенезе и высвобождении вирионов. Около 80–90% населения серопозитивны в отношении BK-вируса. Основными путями передачи вируса являются контакт со слизистыми оболочками, включая ротовую полость, желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути [3]. После первичной виремии BK-вирус остается в почках и уроэпителиальных клетках, главным образом в париетальном эпителии капсулы Боумена, эпителии почечных канальцев и переходном эпителии, в которых он сохраняется в течение длительного времени [4, 5]. BKV способен формировать внутриядерные тельца, включения размером 40–45 нм в нефроэпителиальных клетках канальцев нефронов. Другие локализации латентной BK-инфекции включают простату, яички, семенные канальцы, шейку матки, вульву и гематолимфоидные ткани (мононуклеарные клетки периферической крови и миндалины) [6].

Вирус периодически реактивируется и выделяется с мочой, но инфекция остается бессимптомной у иммунокомпетентных пациентов. Латентная BK-инфекция может стать активной при снижении функциональной активности клеточного иммунитета на фоне иммуносупрессивной терапии или при иммунодефицитных состояниях. В последние несколько десятилетий BK-инфекция стала вызывать растущий интерес, главным образом из-за BK-вирус-ассоциированной нефропатии (тубулоинтерстициального нефрита), возникающей вследствие глубоко ослабленного иммунитета [5, 7, 8]. Вирус BK был впервые обнаружен в 1971 году у реципиента почечного трансплантата, у которого возникла структура мочеточника, а в 1993 году был описан первый подтвержденный биопсией случай BK-вирусной нефропатии. Спорным остается вопрос о том, было ли увеличение заболеваемости BK-вирусом в последние годы результатом увеличения доступности надежных методов тестирования этой инфекции или следствием применения более мощных режимов иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Практическая значимость изучения особенностей BK-вирус-ассоциированной нефропатии заключается в том, что нередко она становится причиной отторжения трансплантата у реципиентов. Заключительная стадия поражения почки BK-вирусом характеризуется интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией, сопровождающейся прогрессирующей гибелью нефронов, нарушением функции почечного трансплантата и снижением его выживаемости [9].

В первые годы после описания BK-вирусная нефропатия приводила к отторжению трансплантата в 50–100% случаев, однако в дальнейшем параллельно с признанием роли BK-вируса в развитии посттрансплантационных осложнений существенно снизилась

частота связанной с BK-вирусным поражением потери трансплантата – до 1–10%, хотя частота утраты трансплантата в течение 1 года составляет от 30 до 65% [10–12]. Согласно недавнему исследованию A. Thorndyke et al. (2023), частота BK-вирусной нефропатии у пациентов после трансплантации почки составила 17,6%, при этом в 8,8% случаев отмечалась коинфекция с цитомегаловирусом [13]. Хотя BK-вирусная нефропатия в основном наблюдается при трансплантации почек, описаны случаи возникновения этой патологии в собственных почках пациентов с глубоким иммунодефицитом [14, 15].

Цель исследования: провести анализ современных источников литературы и обобщение информации о нефротоксических эффектах иммуносупрессивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В поисковых базах Pubmed, Elsevier, Springer, Elibrary выполнен поиск литературных источников на русском и английском языках, посвященных вопросам BK-вирусной нефропатии после нефротрансплантации. Глубина поиска – 2017–2023 гг. Поиск проведен по следующим ключевым словам: BK-вирус, полиомавирус, трансплантация почки, BK-вирусная нефропатия, диагностика, лечение, BK-virus, polyomavirus, kidney transplantation, BK-viral nephropathy, diagnosis, treatment. В обзор включались ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, клинические рекомендации, диссертационные работы, систематические обзоры и метаанализы, предоставляющие информацию о принципах ведения контингента пациентов с BK-вирусной нефропатией трансплантированной почки. Критерии исключения из обзора: тезисы конференций, письма в редакцию журналов; работы, опубликованные до 2017 г. В настоящий анализ включены 77 публикаций.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕПЛИКАЦИИ BK-ВИРУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Поскольку в результате индукционной терапии клеточный иммунитет наиболее подавлен в первый год после трансплантации, именно в этот период повышен риск репликации BK-вируса [16], причем в 54% случаев – в течение первых 2–6 месяцев после трансплантации [13, 17].

По данным систематического обзора и метаанализа 34 публикаций, представленного B. Demey et al. (2018), наиболее значимыми факторами риска BK-вирусной нефропатии являются применение таクロимуса, умерший донор, мужчина-реципиент, история предыдущей трансплантации, возраст пациента на момент трансплантации, использование мочеточникового стента, снижение функции трансплантата и эпизоды острого отторжения [18].

Схожие данные получены в исследовании M. Alonso et al. (2022), которые выявили, что мужской пол (отношение шансов (ОШ) 4,226; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,660–10,758, $p = 0,002$), возраст (ОШ 1,047; 95% ДИ 1,008–1,088; $p = 0,018$) и повторная трансплантация почки (ОШ 4,162; 95% ДИ 1,018–17,015; $p = 0,047$) являются независимыми предикторами ВК-вирусной нефропатии [19].

В другом исследовании при анализе клинических и лабораторных данных 195 реципиентов почечного трансплантата показано, что факторами риска активации ВК-инфекции являются умерший донор, снижение уровня прямого билирубина и нейтрофилов крови [20].

Интенсивность иммунодепрессии считается ключевым фактором, связанным с репликацией ВК-вируса у реципиентов почечного трансплантата [16, 21, 22]. Известно, что иммунодепрессивные препараты отличаются по степени иммуносупрессии. Исследования свидетельствуют, что применение таクロимуса связано с более высоким риском реактивации ВК-вируса, чем назначение циклоспорина и ингибиторов mTOR у млекопитающих [18, 23, 24]. На фоне такой терапии вирус может реактивироваться, индуцировать лизис канальцевых эпителиальных клеток и выделение вирионов BKV в кровоток, вызывая различные канальцевые и интерстициальные повреждения с последующими серьезными осложнениями.

К характеристикам реципиента, повышающим риск ВК-вирус-индуцированной нефропатии, относят пожилой возраст, наличие сахарного диабета, специфические аллели HLA-C [18, 22]. В то же время, по данным J. McCaffrey et al. (2021), ВК-инфекция была связана с более молодым возрастом пациента до трансплантации наряду с отрицательным серостатусом реципиента в отношении цитомегаловируса [21].

С стороны донора такие факторы, как снижение иммунного ответа на ВК-вирус и ВК-вирурию до трансплантации, способствуют реактивации вируса [25].

Взаимодействие «донор–реципиент»: серологический статус высокого риска у донора-положительного и реципиента-отрицательного по ВК-вирусу, несовместимость по системе AB0, несоответствие HLA, снижение функции трансплантата, отторжение или ишемия трансплантированной почки и установка стента мочеточника повышают риск ВК-вирусной нефропатии трансплантированной почки [26].

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей также могут быть фактором риска ВК-вирусной нефропатии. Так, по данным B. Avcı et al. (2022), среди детей с трансплантацией почки в возрасте 0–18 лет частота врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей составила 30,3 и 66,6% у лиц без ВК-инфекции и с ней соответственно ($p < 0,05$) [27].

Кроме того, у пациентов с положительным результатом на ВК-вирус отмечена значительно более высокая частота заражения цитомегаловирусом по сравнению с группой без инфекции ($p < 0,05$).

Патогенез ВК-вирусной инфекции представлен на рисунке.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВК-ВИРУСНОЙ НЕФРОПАТИИ

Клинически значимое ВК-инфицирование возникает у реципиентов почечного трансплантата вследствие реактивации латентной инфекции или передачи новой инфекции от донорской почки [28, 29]. Стадии ВК-инфекции включают вирурию, вирецию и нефропатию аллотрансплантата [26]. Устойчивая вирурия у иммунокомпетентных лиц может прогрессировать до виреции, которая вначале протекает бессимптомно [30]. Отмечено, что виреция является лучшим предиктором прогрессирования ВК-вирусной нефропатии по сравнению с вирурией [31, 32].

Распространенность виреции составляет 10–15%, а ВК-вирус-ассоциированной нефропатии – 3–5% [33]. По другим данным, вирурия и виреция выявляются примерно у 30 и 12% реципиентов почечного трансплантата соответственно [1, 31]. Согласно C.S. Bicalho et al. (2018), при анализе 326 трансплантаций с включением 246 пациентов распространенность вирурии составила 36,9%, виреции – 22,3% и нефропатии – 3,2% [34]. После появления вирурии почти у половины реципиентов почечного трансплантата виреция развивается в течение 2–6 недель, при этом у такой же доли пациентов с вирецией за тот же период времени формируется ВК-вирусная нефропатия [31, 35]. Имеются сведения, что виреция присутствует у 10–30% реципиентов в первые 6 месяцев после трансплантации и у 5–10% реципиентов в дальнейшем [32, 36].

ВК-вирусная нефропатия обычно возникает после периода устойчивой, прогрессивно нарастающей виреции, проявляющейся снижением функции почек с нарушениями мочеиспускания или без них. Другие проявления ВК-вируса включают стеноз мочеточника и геморрагический цистит, хотя они реже встречаются у реципиентов почечного трансплантата [37].

Обсуждается вопрос возможной связи ВК-вируса со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы у реципиентов почечных трансплантатов, особенно с учетом его длительной персистенции в эпителии мочеполового тракта [38]. Исследования на животных и *in vitro* демонстрируют индуцированный ВК-вирусом онкогенез и трансформацию клеток [39]. Однако эти данные неоднозначны, поскольку у пациентов, у которых развивается ВК-вирусная нефропатия, снижен клеточный иммунитет,

что само по себе является фактором риска развития злокачественных новообразований.

ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ ВК-ВИРУСА

Скрининг реципиентов почек на ВК-вирусную инфекцию и на нарушение функции почек, выполненный через 1, 3, 6, 9, 12 мес. после трансплантации почки, позволяет снизить иммунодепрессивную терапию и своевременно оценить риск развития ВК-вирусного поражения трансплантата [28, 33, 40]. В рекомендациях международных сообществ предлагается проводить ежемесячный скрининг в течение первых 6 месяцев после трансплантации, а затем каждые 3 месяца в течение следующих 18 месяцев [1, 22, 41]. Следует отметить, что подобная тактика скрининга является экономически выгодной. По сравнению с отсутствием скрининга дополнительные преимущества скрининга составили 0,294 сохраненных года жизни и 0,232 сохраненных года жизни с поправкой на качество, а общая экономия от скрининга составляет 6986 австралийских долларов (5057 долларов США) [42].

После снижения дозы иммунодепрессанта необходимо контролировать функцию почек, уровень лекарственного препарата и вирусную нагрузку. Показано, что высокий уровень ВК-виреемии связан

не только с более высокой частотой ВК-вирусной нефропатии, но и с повышенной частотой острого отторжения и в целом худшей выживаемостью трансплантата (ОШ 1,988; 95% ДИ 1,012–3,907; $p = 0,046$) [19]. Однако при таком изменении схемы терапии следует учитывать увеличение риска иммунного отторжения почки.

Вирусную нагрузку ВК-вируса измеряют с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом на результаты анализа влияют различия в методах экстракции ДНК, тип/источник образца, последовательности праймеров и зондов, а также вариативность генотипа ВК-вируса [43–45]. Указанные факторы могут привести к разнотечению результатов анализов, выполненных в различных лабораториях [46].

Предположить диагноз ВК-вирусной нефропатии следует при ВК-вирусной нагрузке в плазме $\geq 10\ 000$ копий/мл. По данным C.S. Bicalho et al. (2018), пороговое значение виреемии, которое лучше всего позволяет отличить прогрессирование до устойчивой виреемии и ВК-вирусной нефропатии, составляет 37 488 и 44 956 копий/мл соответственно [34]. E. Brochot et al. (2019) на основе анализа 393 образцов мочи и плазмы пациентов после трансплантации почки определили порог вирурии $6,71 \log_{10}$ копий/мл как наиболее оптимальный для диагностики ВК-вирусной нефропатии – чувстви-

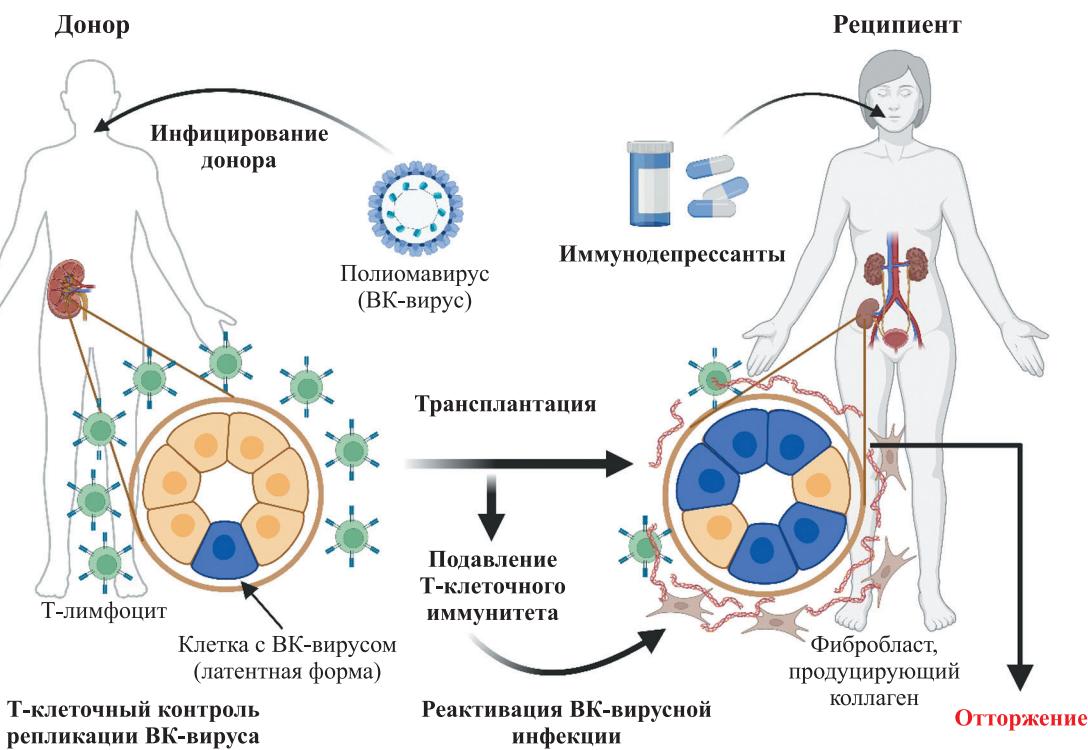


Рис. Патогенез ВК-вирусной инфекции и индуцированной им нефропатологии у реципиентов почки. Рисунок подготовлен с использованием online-программы BioRender (www.biorender.com)

Fig. Pathogenesis of BK virus infection and its induced nephropathology in kidney recipients. The figure was prepared using online program BioRender (www.biorender.com)

тельность 90,9% (95% ДИ 86,5–95), специфичность 90,3% (95% ДИ 86,3–94,3) [47].

Наибольшей специфичностью и простотой исполнения обладает цитологическое изучение мочевых осадков. Типичные инфицированные ВК-вирусом клетки, которые обнаруживаются при цитологическом исследовании мочи, называются клетками-ловушками (*decoy-cells*) из-за их сходства с клетками карциномы почки, что может привести к трудностям дифференциальной диагностики [48]. Это трубчатые эпителиальные или уротелиальные клетки с ядерными включениями типа «матовое стекло», окружеными конденсированным ободком хроматина. Они также могут иметь включения «совиного глаза», многоядерность или слипшийся хроматин. Хотя клетки-ловушки являются маркером репликации ВК-вируса, они не обязательно указывают на ВК-вирусную инфекцию, так как возможны ложноположительные результаты у пациентов, перенесших трансплантацию [49]. Тем не менее отсутствие клеток-ловушек при цитологическом исследовании мочи имеет высокую отрицательную прогностическую ценность для диагностики ВК-инфекции [50].

Неинвазивным маркером ВК-инфекции являются цилиндроподобные агрегаты зрелых вирионов и белка Тамма–Хорсфалла (уромодулина), которые могут быть выявлены в образцах мочи, например, с помощью электронной микроскопии с отрицательным окрашиванием [51]. Их наличие или отсутствие имеет чрезвычайно высокую положительную и отрицательную прогностическую ценность для диагностики ВК-вирусной нефропатии, а количество выделений ВК-Haufen достоверно коррелирует с тяжестью заболевания, степенью лизиса эпителиальных клеток канальцев, а также с наличием в моче клеток-ловушек, вирурией и виреемией [52].

S. Kant et al. (2020, 2021, 2022) оценили связь бесклеточной ДНК донорского происхождения (dd-cfDNA), ВК-вирусной нагрузки в плазме реципиента с результатами биопсии [53–55]. Как известно, dd-cfDNA циркулирует в кровотоке реципиента и может быть оценена количественно посредством капельной цифровой ПЦР после целенаправленной мультиплексной предварительной амплификации. Показано, что более высокие уровни dd-cfDNA коррелировали с более высокой ВК-вирусной нагрузкой, а также гистологическими изменениями, диагностированными при биопсии и отвечающими критериям Банфа для отторжения, опосредованного Т-клетками. Авторы сделали вывод, что уровень dd-cfDNA может быть информативным неинвазивным тестом для оценки прогрессирования ВК-вирусной инфекции в ВК-вирус-ассоциированную нефропатию.

Биопсия аллотрансплантата почки с подтверждением наличия интерстициального нефрита и цитопатических изменений, вызванных вирусом, на

сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики ВК-вирусной нефропатии, которая позволяет не только диагностировать данную патологию, но и оценить тяжесть вирусного поражения и наличие других сопутствующих поражений [1, 22]. Биопсия проводится при наличии устойчивой виреемии – две или более виреемии выше 10 000 копий/мл [34].

Вместе с тем гистологическое подтверждение наличия ВК-вируса может оказаться затруднительным. Случайный и очаговый характер инфекции, особенно на ранних стадиях, может привести к ложноотрицательным результатам при отборе проб из непораженной паренхимы почек. Поскольку ВК-вирус тропен к мозговому веществу почки, необходимо, чтобы в биоптате присутствовало мозговое вещество для минимизации вероятности ошибки при отборе проб [56, 57]. По некоторым данным, при неправильном отборе проб для биопсии ВК-вирусная нефропатия не диагностируется почти в 30% случаев. Если первоначальная биопсия не подтверждает наличие ВК-вирусной нефропатии, но имеются клинические проявления заболевания, целесообразна повторная биопсия.

Дополнительную трудность в своевременной диагностике ВК-вирусной нефропатии создает схожесть гистологической картины с острым отторжением трансплантата. В обоих случаях ключевыми гистологическими проявлениями являются повреждение канальцев, тубулит и интерстициальное воспаление, которые при отсутствии других морфологических или иммуногистохимических признаков ВК-инфекции расцениваются как острое клеточное отторжение [58]. За редкими исключениями признаки сосудистого повреждения, такие как эндартериит, артериальный фибринOIDНЫЙ некроз, гломерулит или окрашивание на C4d перитубулярных капилляров, в большей степени соответствуют острому отторжению, чем полиомавирусной инфекции [58]. По мнению D. Yang et al. (2022), для дифференциальной диагностики ВК-вирусной нефропатии и отторжения почечного трансплантата может быть применено высокочастотное ультразвуковое исследование: в пользу наличия ВК-вирусной нефропатии будет свидетельствовать наличие эксцентрического гидронефроза и субкапсулярных гипоэхогенных областей [59]. Несомненно, гистологические данные следует соотносить с анамнезом заболевания и результатами дополнительных лабораторных исследований, прежде всего ВК-вирусной нагрузкой и наличием донор-специфических антител.

Для повышения точности диагностики ВК-вирусной инфекции в биоптатах возможно проведение вспомогательных тестов, таких как иммуногистохимическое окрашивание или гибридизация *in situ* [57, 60]. Иммуногистохимическое окрашивание позволяет определить ВК-вирус на ранних стадиях инфек-

ции, еще до развития характерных цитопатических изменений при обычном окрашивании, а также позволяет дифференцировать ВК-вирус от других вирусных нефропатий, наблюдавшихся у иммунокомпетентных пациентов (аденовирусная, цитомегаловирусная инфекция и др.). Обнаружение большого Т-антитела вируса SV40 (гомологичный ВК-вирусу полиомавирус Simian virus 40) свидетельствует об активной репликации ВК-вируса, количество которого отражает вирусную нагрузку. При оценке окрашивания антителами против SV40-T интенсивность реакции выражается в баллах (0–3), также учитываются процент канальцев с окрашиванием клеток (<1%, ≥1% и ≤10%, >10%) и процент окрашенных тубулярных клеток [57].

Для оценки выраженности ВК-вирусной инфекции предложено несколько систем оценки, среди которых особой популярностью пользуются предложенные рабочей группой Банфа [57, 61]. Система классификации полиомавирусной нефропатии рабочей группы Банфа представляет собой трехуровневый подход, который учитывает степень морфологических признаков ВК-инфекции, интенсивность интерстициального фиброза, степень вирусной нагрузки (табл.).

Наиболее страдает функция почечного транспланта у пациентов, имеющих класс III, и прогноз для них достоверно хуже.

Таким образом, для окончательного диагноза «ВК-вирус-индуцированной нефропатии трансплантированной почки» должны присутствовать характерные цитопатические изменения и положительные иммуногистохимические тесты с использованием антител, специфически направленных против ВК-вируса или против перекрестно реагирующего большого Т-антитела SV40 [62]. Представляется целесообразным проведение исследований в области разработки биомаркеров ВК-вирус-индуцированной нефропатии трансплантированной почки.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВК-ВИРУСНОЙ НЕФРОПАТИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Снижение интенсивности иммуносупрессии на фоне мониторинга вирусной нагрузки в моче и/или крови является основополагающим принципом лечения ВК-виреемии и ВК-вирус-ассоциированной нефропатии, хотя связано с риском острого отторжения после лечения [22, 63, 64]. Предлагается следующий подход к снижению иммуносупрессии [16].

1. Снижение дозы иммунодепрессанта вдвое на фоне прежних доз ингибитора кальциневрина и/или преднизолона, при этом контролируются уровни креатинина сыворотки и вирусной нагрузки

Таблица

Система гистологической классификации полиомавирусной нефропатии рабочей группы Банфа [61]

Banff Working Group Histological Classification for polyomavirus nephropathy [61]

Классы полиомавирусной нефропатии					
Класс I		Класс II		Класс III	
pvl	Banff Ci score	pvl	Banff Ci score	pvl	Banff Ci score
1	0–1	1	2–3	–	–
–	–	2	0–3	–	–
–	–	3	0–1	3	2–3

Примечание. pvl – уровень репликации/нагрузки полиомавируса (polyomavirus replication/load level), рассчитывается следующим образом: pvl1 – ≤1% всех канальцев/протоков с репликацией вируса; pvl2 – от >1 до ≤10% всех канальцев/протоков с репликацией вируса; pvl3 – >10% всех канальцев/протоков с репликацией вируса; Ci – интерстициальный фиброз (interstitial fibrosis): Ci0 – интерстициальный фиброз в ≤5% площади коры; Ci1 – интерстициальный фиброз >5% и ≤25% площади коры; Ci2 – интерстициальный фиброз >25% и ≤50% площади коры; Ci3 – интерстициальный фиброз >50% площади коры.

Note. pvl denotes the polyomavirus replication/load level, calculated as follows: pvl1 – ≤1% of all tubules/ducts with polyomavirus replication; pvl2 – from >1 to ≤10% of all tubules/ducts with polyomavirus replication; pvl3 – >10% of all tubules/ducts with polyomavirus replication; Ci denotes interstitial fibrosis: Ci0 – interstitial fibrosis in ≤5% of the cortex; Ci1 denotes interstitial fibrosis in >5% and ≤25% of the cortex; Ci2 denotes interstitial fibrosis in >25% and ≤50% of the cortex; Ci3 denotes interstitial fibrosis in >50% of the cortex.

ки по данным ПЦР в плазме в одной и той же лаборатории каждые 2 недели.

2. В случае когда ВК-вирусная нагрузка продолжает оставаться на том же уровне или увеличивается, следует полностью прекратить прием иммунодепрессантов.
3. Если вирусная нагрузка не снижается в течение 4 недель, несмотря на прекращение приема иммунодепрессанта (4–6 нг/мл для тачролимуса и 50–100 нг/л для циклоспорина), рекомендуется уменьшение целевых значений ингибитора кальциневрина.

Среди дополнительных методов лечения ВК-вирусной инфекции рассматриваются хинолоны, цидофовир, лефлуномид и внутривенный иммуноглобулин [16]. Следует отметить, что среди перечисленных препаратов только внутривенный иммуноглобулин обладает доказательной базой в отношении эффективности против ВК-вирусной инфекции [65–67].

Внутривенный иммуноглобулин используется при отсутствии ответа на максимальное снижение иммуносупрессии [65]. Обоснованием такой тактики

лечения является наличие в препаратах внутривенного иммуноглобулина ВК-вирус-нейтрализующих антител [68]. По данным D. Mohammad et al. (2022), в педиатрической популяции пациентов с пересаженной почкой на фоне введения внутривенного иммуноглобулина нейтрализация вируса была достигнута в 70% случаев, при этом не было отмечено различий в расчетной скорости клубочковой фильтрации между пациентами с ВК-инфекцией и без нее ($p = 0,438$), эпизодов отторжения не было, а выживаемость трансплантата составила 100% при медиане наблюдения 3 года [69].

Несмотря на демонстрацию противовирусных свойств хинолонов (ципро- и левофлоксацин) *in vitro*, убедительных доказательств эффективности этих препаратов в профилактике и лечении ВК-вирусной инфекции после трансплантации не получено [70].

Нуклеотидный аналог цитозина цидофовир продемонстрировал активность против полиомавирусов *in vitro* [71], однако последующие исследования не показали никакой пользы от использования цидофовира. Более того, применение цидофовира было ассоциировано с протеинурией, дисфункцией проксимальных канальцев и ухудшением функции почек [72].

Лефлуномид представляет собой пролекарство, которое превращается в активный метаболит терифлуномид (A771726), обладающий как иммуносупрессивными, так и противовирусными свойствами. Несмотря на первоначальный энтузиазм по поводу его использования при ВК-вирусной инфекции [73], эффективность лефлуномида при ВК-вирусной нефропатии остается спорным вопросом [74].

На фоне отсутствия разработанных и внедренных противовирусных средств, обладающих активностью в отношении BKV, следует рассмотреть возможность применения индивидуально подобранных фитотерапевтических средств с противовирусными свойствами. Так, в работе Сань-Юань Чена и соавт. (2017) было установлено, что экстракты корневища с корнями *Rhodiola Kirliowii* и плодов *Crataegus pinnatifida* ингибировали инфицирование клеток BKV, о чем свидетельствовало снижение экспрессии вирусных белков VP1 в BKV-инфицированных клетках почечного эпителия линии HK-2. Рассчитанные 50% эффективные дозы против BKV составили 21,68 мкг/мл для экстракта *Rhodiola Kirliowii* и 65,54 мкг/мл для экстракта *Crataegus pinnatifida*. Исследование цитотоксичности показало, что в концентрациях 300 мкг/мл изученные экстракты не повреждали клетки почек [75].

Пациентам с утратой трансплантата вследствие ВК-вирусной нефропатии следует рассматривать возможность повторной трансплантации, учитывая многочисленные доказательства ее успеха [76, 77]. Выживаемость аллотрансплантата у пациентов с

ВК-вирусной нефропатией, получивших повторную трансплантацию, составляет 91% в течение года после операции [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВК-вирусная инфекция продолжает оставаться одной из наиболее распространенных клинических проблем в трансплантологии. Факторы риска реактивации ВК-вирусной инфекции многочисленны. Основой профилактики развития ВК-вирусной нефропатии является посттрансплантационный мониторинг реактивации ВК-вируса, который должен включать поиск клеток-ловушек в моче и оценку виремии методом ПЦР. Лечение ВК-вирусной нефропатии остается нерешенной проблемой, поскольку ключевым аспектом является снижение иммуносупрессии, что может привести к иммунному отторжению трансплантата. В настоящее время в медицинскую практику не внедрены противовирусные препараты, направленные именно на уничтожение ВК-вируса.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hirsch HH, Mengel M, Kamar N. BK Polyomavirus Consensus. *Clin Infect Dis*. 2022; 75 (11): 2046–2047. doi: 10.1093/cid/ciac594.
2. Blackard JT, Davies SM, Laskin BL. BK polyomavirus diversity-Why viral variation matters. *Rev Med Virol*. 2020; 30 (4): e2102. doi: 10.1002/rmv.2102.
3. Solis M, Gallais F, Velay A, Fafii-Kremer S. Le virus BK et physiopathologie des maladies associées [BK-virus and pathophysiology of associated diseases]. *Virologie (Montrouge)*. 2019; 23 (1): 7–22. French. doi: 10.1684/vir.2019.0757.
4. Kotla SK, Kadambi PV, Hendricks AR, Rojas R. BK polyomavirus-pathogen, paradigm and puzzle. *Nephrol Dial Transplant*. 202; 36 (4): 587–593. doi: 10.1093/ndt/gfz273.
5. Masset C, Le Turnier P, Bressollette-Bodin C, Renaudin K, Raffi F, Dantal J. Virus-Associated Nephropathies: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (19): 12014. doi: 10.3390/ijms231912014.
6. Krajewski W, Kamińska D, Poterek A, Małkiewicz B, Kłak J, Zdrojowy R et al. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Cent European J Urol*. 2020; 73 (1): 94–103. doi: 10.5173/ceju.2020.0034.
7. Prezioso C, Pietropaolo V. BK Virus and Transplantation. *Viruses*. 2021; 13 (5): 733. doi: 10.3390/v13050733.
8. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17 (2): 286–295. doi: 10.2215/CJN.15971020.
9. Chen X-T, Yang S-C, Chen W-F, Li J, Deng S-X, Qiu J et al. Glomerular Parietal Epithelial Cells Infection Is Associated With Poor Graft Outcome in Kidney Trans-

- plant Recipients With BK Polyomavirus-Associated Nephropathy. *J Infect Dis.* 2019; 219: 1879–1886. doi: 10.1093/infdis/jiz022.
10. Raupp FVV, Meinerz G, da Silva CK, Bianco PCD, Goldani JC, Pegas KL et al. BK Polyomavirus-associated nephropathy managed by screening policy in a real-life setting. *Transpl Infect Dis.* 2020; 22 (1): e13213. doi: 10.1111/tid.13213.
 11. Ji J, Feng S, Jiang Y, Wang W, Zhang X. Prevalence and Risk Factors of BK Viremia and Clinical Impact of BK Virus Surveillance on Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (6): 727–731. doi: 10.6002/ect.2018.0262.
 12. Zakaria ZE, Elokey AM, Ghorab AA, Bakr AI, Halim MA, Gheith OA et al. Screening for BK Viremia/Viruria and the Impact of Management of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (Suppl 1): 83–91. doi: 10.6002/ect. MESOT2018.O17.
 13. Thorndyke A, Joyce C, Samra M, Cotiguala L, Trotter C, Aguirre O et al. Risk Factors for CMV and BK Infections in an Elderly Veteran Population Following Kidney Transplantation: Implications for Immunosuppression Induction and Management. *Biomedicines.* 2023; 11 (11): 3060. doi: 10.3390/biomedicines11113060.
 14. Munjal RS, Munjal J, Gandhi P, Gupta N. BK Polyomavirus-Induced Nephropathy in Native Kidney. *Cureus.* 2023; 15 (1): e34410. doi: 10.7759/cureus.34410.
 15. Shah A, Kumar V, Palmer MB, Trose-Clark J, Laskin B, Sawinski D et al. Native Kidney BK Virus Nephropathy, a Systematic Review. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21: e13083. doi: 10.1111/tid.13083.
 16. Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, Brennan DC. BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: A State-of-the-Art Review. *Viruses.* 2022; 14 (8): 1616. doi: 10.3390/v14081616.
 17. Imlay H, Whitaker K, Fisher CE, Limaye AP. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20: e12928. doi: 10.1111/tid.12928.
 18. Demey B, Tinez C, François C, Helle F, Choukroun G, Duverlie G et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol.* 2018; 109: 6–12. doi: 10.1016/j.jcv.2018.10.002.
 19. Alonso M, Villanego F, Orellana C, Vigara LA, Montiel N, Aguilera A et al. Impact of BK Polyomavirus Plasma Viral Load in Kidney Transplant Outcomes. *Transplant Proc.* 2022; 54 (9): 2457–2461. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.10.012.
 20. Wang J, Li J, Chen Z, Xu M, Yang C, Rong R et al. A Nomogram for Predicting BK Virus Activation in Kidney Transplantation Recipients Using Clinical Risk Factors. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 770699. doi: 10.3389/fmed.2022.770699.
 21. McCaffrey J, Bhute VJ, Shenoy M. BK virus infection and outcome following kidney transplantation in children. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 2468. doi: 10.1038/s41598-021-82160-0.
 22. Hirsch HH, Randhawa PS. AST Infectious Diseases Community of Practice BK polyomavirus in solid organ transplantation – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33: e13528. doi: 10.1111/ctr.13528.
 23. Van Gelder T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int.* 2021; 100: 1185–1189. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.036.
 24. Turgut D, Sayin B, Soy EA, Topcu D, Ozdemir BH, Haberal M. Tacrolimus intrapatient variability in BK virus nephropathy and chronic calcineurin toxicity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2021; 32 (2): 348–354. doi: 10.4103/1319-2442.335446.
 25. Tan SK, Huang C, Sahoo MK, Weber J, Kurzer J, Stedman MR et al. Impact of Pretransplant Donor BK Viruria in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis.* 2019; 220: 370–376. doi: 10.1093/infdis/jiz114.
 26. Chong S, Antoni M, Macdonald A, Reeves M, Harber M, Magee CN. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol.* 2019; 29: e2044. doi: 10.1002/rmv.2044.
 27. Avci B, Baskin E, Gülleroglu K, Ecevit Z, Ayvazoğlu Soy E, Moray G et al. BK Polyomavirus Infection and Risk Factors in Pediatric Patients Undergoing Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2022; 20 (Suppl 3): 105–111. doi: 10.6002/ect.PediatricSymp2022.O34.
 28. Ramaswamy K, Madariaga HM, Zheng L, Thomas B, Lerma EV. Donor derived infections in kidney transplant. *Dis Mon.* 2022; 68 (12): 101330. doi: 10.1016/j.dismonth.2022.101330.
 29. Hall IE, Reese PP, Mansour SG, Mohan S, Jia Y, Thiesen-Philbrook HR et al. Deceased-Donor Acute Kidney Injury and BK Polyomavirus in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16 (5): 765–775. doi: 10.2215/CJN.18101120.
 30. Матвеев А, Рагимов А, Каабак М, Дашикова Н, Салимов Э, Бабенко Н, Матвеева Н. Мониторинг ВК-вируса у реципиентов в течение 1-го года после аллогенной трансплантации почки. *Врач.* 2018; 29 (5): 84–87. Matveev A, Ragimov A, Kaabak M, Dashkova N, Salimov E, Babenko N, Matveeva N. Monitoring of BK virus in recipients within one year after allogeneic kidney transplantation. *Vrach.* 2018; 29 (5): 84–86. doi: 10.29296/25877305-2018-05-20. [In Russ, English abstract].
 31. Sánchez DM, García LJ, Jiménez IL, Luján IS, Soriaño MG, Viñas SL et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc.* 2018; 51: 350–352. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.12.016.
 32. Madden K, Janitell C, Sower D, Yang S. Prediction of BK viremia by urine viral load in renal transplant patients: An analysis of BK viral load results in paired urine and plasma samples. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20: e12952. doi: 10.1111/tid.12952.

33. *Myint TM, Chong CHY, Wyld M, Nankivell B, Kable K, Wong G.* Polyoma BK Virus in Kidney Transplant Recipients: Screening, Monitoring, and Management. *Transplantation.* 2022; 106 (1): e76–e89. doi: 10.1097/TP.0000000000003801.
34. *Bicalho CS, Oliveira RDR, David DR, Fink MCDS, Agena F, Castro MC et al.* Determination of viremia cut-off for risk to develop BKPyV-associated nephropathy among kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20: e12969. doi: 10.1111/tid.12969.
35. *Höcker B, Schneble L, Murer L, Carraro A, Pape L, Kranz B et al.* Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation.* 2019; 103: 1224–1233. doi: 10.1097/TP.0000000000002414.
36. *Elfadawy N, Flechner SM.* Retransplantation after non-adherence-related kidney allograft failure – forgive or forget? *Transpl Int.* 2019; 32 (12): 1241–1243. doi: 10.1111/tri.13531.
37. *Alcendor DJ.* BK Polyomavirus Virus Glomerular Tropism: Implications for Virus Reactivation from Latency and Amplification during Immunosuppression. *J Clin Med.* 2019; 8 (9): 1477. doi: 10.3390/jcm8091477.
38. *Sirohi D, Vaske C, Sanborn Z, Smith SC, Don MD, Lindsey KG et al.* Polyoma virus-associated carcinomas of the urologic tract: A clinicopathologic and molecular study. *Mod Pathol.* 2018; 31: 1429–1441. doi: 10.1038/s41379-018-0065-z.
39. *Zhou X, Zhu C, Li H.* BK polyomavirus: latency, reactivation, diseases and tumorigenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1263983. doi: 10.3389/fcimb.2023.1263983.
40. *Ahlenstiel-Grunow T, Pape L.* Diagnostics, treatment, and immune response in BK polyomavirus infection after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35 (3): 375–382. doi: 10.1007/s00467-018-4164-3.
41. *Cho MH.* Monitoring BK virus infection in pediatric kidney transplant recipients. *Korean J Pediatr.* 2019; 62 (11): 414–415. doi: 10.3345/kjp.2019.01123.
42. *Wong G, Myint TM, Lee YJ, Craig JC, Axelrod D, Kieber B.* Economic Evaluation of Screening for Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients: A Cost-Utility Analysis. *Transplant Direct.* 2022; 8 (5): e1318. doi: 10.1097/TXD.0000000000001318.
43. *Furmaga J, Kowalczyk M, Zapolski T, Furmaga O, Krawkowski L, Rudzki G et al.* BK Polyomavirus-Biology, Genomic Variation and Diagnosis. *Viruses.* 2021; 13 (8): 1502. doi: 10.3390/v13081502.
44. *Wang Y, Strassl R, Helanterä I, Aberle SW, Bond G, Hedman K et al.* Multiplex analysis of Human Polyomavirus diversity in kidney transplant recipients with BK virus replication. *J Clin Virol.* 2019; 120: 6–11. doi: 10.1016/j.jcv.2019.08.012.
45. *Mineeva-Sangwo O, Martí-Carreras J, Cleenders E, Kuypers D, Maes P, Andrei G et al.* Polyomavirus BK Genome Comparison Shows High Genetic Diversity in Kidney Transplant Recipients Three Months after Transplantation. *Viruses.* 2022; 14 (7): 1533. doi: 10.3390/v14071533.
46. *Govind S, Hockley J, Morris C, Almond N.* The development and establishment of the 1st WHO BKV International Standard for nucleic acid based techniques. *Biologicals.* 2019; 60: 75–84. doi: 10.1016/j.biologicals.2019.04.004.
47. *Brochot E, Descamps V, Handala L, Faucher J, Choukroun G, Helle F et al.* BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25 (1): 112.e1–112.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.027.
48. *Sekito T, Araki M, Yoshinaga K, Maruyama Y, Sada-hira T, Nishimura S et al.* Presence of decoy cells for 6 months on urine cytology efficiently predicts BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Int J Urol.* 2021; 28 (12): 1240–1246. doi: 10.1111/iju.14679.
49. *D'Alessandro M, Poli L, Lai Q, Gaeta A, Nazzari C, Giarrofalo M et al.* Automated Intelligent Microscopy for the Recognition of Decoy Cells in Urine Samples of Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2019; 51 (1): 157–159. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.05.030.
50. *Funahashi Y.* Editorial Comment to Presence of decoy cells for 6 months on urine cytology efficiently predicts BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Int J Urol.* 2021; 28 (12): 1246. doi: 10.1111/iju.14699.
51. *Procaro MC, Sexton JZ, Halligan BS, Imperiale MJ.* Single-Cell, High-Content Microscopy Analysis of BK Polyomavirus Infection. *Microbiol Spectr.* 2023; 11 (3): e0087323. doi: 10.1128/spectrum.00873-23.
52. *Nickeleit V, Davis VG, Thompson B, Singh HK.* The Urinary Polyomavirus-Haufen Test: A Highly Predictive Non-Invasive Biomarker to Distinguish «Presumptive» from «Definitive» Polyomavirus Nephropathy: How to Use It-When to Use It-How Does It Compare to PCR Based Assays? *Viruses.* 2021; 13 (1): 135. doi: 10.3390/v13010135.
53. *Kant S, Bromberg J, Haas M, Brennan D.* Donor-derived Cell-free DNA and the Prediction of BK Virus-associated Nephropathy. *Transplant Direct.* 2020; 6: e622. doi: 10.1097/TXD.0000000000001061.
54. *Kant S, Brennan DC.* Donor Derived Cell Free DNA in Kidney Transplantation: The Circa 2020–2021 Update. *Transpl Int.* 2022; 35: 115. doi: 10.3389/ti.2022.10448.
55. *Kant S, Brennan D.* Donor-Derived Cell-Free DNA in Kidney Transplantation: Origins, Present and a Look to the Future. *Medicina.* 2021; 57: 482. doi: 10.3390/medicina57050482.
56. *Nankivell BJ, Renthawa J, Shingde M, Khan A.* The Importance of Kidney Medullary Tissue for the Accurate Diagnosis of BK Virus Allograft Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15: 1015–1023. doi: 10.2215/CJN.13611119.
57. *Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, Drachenberg CB, Bhatnagar R, Bracamonte E et al.* The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29: 680–693. doi: 10.1681/ASN.2017050477.

58. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell – mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018; 18: 293–307. doi: 10.1111/ajt.14625.
59. Yang D, Zhuang B, Wang Y, Huang G, Xu M, Lin M et al. High-Frequency US for BK Polyomavirus-associated Nephropathy after Kidney Transplant. *Radiology.* 2022; 304 (2): 333–341. doi: 10.1148/radiol.211855.
60. Costigliolo F, Lombardo K, Arend LJ, Rosenberg AZ, Matoso A, Carter-Monroe N et al. BK Virus RNA in Renal Allograft Biopsies. *J Histochem Cytochem.* 2020; 68 (5): 319–325. doi: 10.1369/0022155420922604.
61. Nickeleit V, Singh HK, Dadhania D, Cornea V, El-Husseini A, Castellanos A et al. The 2018 Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: A multicenter validation study in the modern era. *Am J Transplant.* 2021; 21 (2): 669–680. doi: 10.1111/ajt.16189.
62. Kaur A, Wilhelm M, Wilk S, Hirsch HH. BK polyomavirus-specific antibody and T-cell responses in kidney transplantation: update. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32 (6): 575–583. doi: 10.1097/QCO.0000000000000602.
63. Cheungpasitporn W, Kremers WK, Lorenz E, Amer H, Cosio FG, Stegall MD et al. De Novo Donor-Specific Antibody Following BK Nephropathy: The Incidence and Association with Antibody-Mediated Rejection. *Clin Transpl.* 2018; 32: e13194. doi: 10.1111/ctr.13194.
64. Sharma R, Zachariah M. BK Virus Nephropathy: Prevalence, Impact and Management Strategies. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; 13: 187–192. doi: 10.2147/IJNRD.S236556.
65. Matsumura S, Kato T, Taniguchi A, Kawamura M, Nakazawa S, Namba-Hamano T et al. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for BK Polyomavirus-Associated Nephropathy After Living Kidney Transplantation. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 947–952. doi: 10.2147/TCRM.S273388.
66. Velay A, Solis M, Benotmane I, Gantner P, Soulier E, Moulin B et al. Intravenous Immunoglobulin Administration Significantly Increases BKPyV Genotype-Specific Neutralizing Antibody Titers in Kidney Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (8): e00393-19. doi: 10.1128/AAC.00393-19.
67. Rasaei N, Malekmakan L, Gholamabbas G, Abdizadeh P. Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Leflunomide Combination Therapy With Intravenous Immunoglobulin Single Therapy in Kidney Transplant Patients With BK Virus Infection: Single-Center Clinical Trial. *Exp Clin Transplant.* 2023; 21 (10): 814–819. doi: 10.6002/ect.2023.0071.
68. Benotmane I, Solis M, Velay A, Cognard N, Olagne J, Vargas GG et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients – Results from a proof-of-concept study. *Am J Transplant.* 2021; 21: 329–337. doi: 10.1111/ajt.16233.
69. Mohammad D, Kim DY, Baracco R, Kapur G, Jain A. Treatment of BK virus with a stepwise immunosuppression reduction and intravenous immunoglobulin in pediatric kidney transplant. *Pediatr Transplant.* 2022; 26 (4): e14241. doi: 10.1111/petr.14241.
70. Patel SJ, Knight RJ, Kuten SA, Graviss EA, Nguyen DT, Moore LW et al. Ciprofloxacin for BK viremia prophylaxis in kidney transplant recipients: Results of a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2019; 19: 1831–1837. doi: 10.1111/ajt.15328.
71. Mühlbacher T, Beck R, Nadalin S, Heyne N, Guthoff M. Low-dose cidofovir and conversion to mTOR-based immunosuppression in polyomavirus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis.* 2020; 22 (2): e13228. doi: 10.1111/tid.13228.
72. Velioglu A, Erdogan E, Tigen E, Ozgen Z, Tuglular S. Topical cidofovir-related acute kidney injury in a kidney transplant recipient. *Clin Transplant.* 2022; 36 (11): e14824. doi: 10.1111/ctr.14824.
73. Yamazaki T, Shirai H, Tojimbara T. Use of Leflunomide as an Antiviral Agent with Everolimus for BK Virus Nephropathy Patients After Kidney Transplantation: A Case Series. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e927367. doi: 10.12659/AJCR.927367.
74. Schneidewind L, Neumann T, Dräger DL, Kranz J, Hakenberg OW. Leflunomide in the treatment of BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplanted patients – A systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2020; 34 (4): 100565. doi: 10.1016/j.trre.2020.100565.
75. Chen SY, Teng RH, Wang M, Chen PL, Lin MC, Shen CH et al. Rhodiola Kirliowii Radix et Rhizoma and Crataegus pinnatifida Fructus Extracts Effectively Inhibit BK Virus and JC Virus Infection of Host Cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017; 2017: 5620867. doi: 10.1155/2017/5620867.
76. Leeaphorn N, Thongprayoon C, Chon WJ, Cummings LS, Mao MA, Cheungpasitporn W. Outcomes of kidney retransplantation after graft loss as a result of BK virus nephropathy in the era of newer immunosuppressive agents. *Am J Transplant.* 2019; 20: 1334–1340. doi: 10.1111/ajt.15723.
77. Nguyen K, Diamond A, Carlo AD, Karhadkar S. Characterization of Kidney Retransplantation Following Graft Failure Due to BK Virus Nephropathy. *J Surg Res.* 2022; 269: 110–118. doi: 10.1016/j.jss.2021.07.047.

Статья поступила в редакцию 09.01.2024 г.
The article was submitted to the journal on 09.01.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-134-140

PREOPERATIVE EXTRACORPOREAL MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT FOR PATIENTS WITH ACUTE SEVERE MITRAL VALVE REGURGITATION DUE TO PAPILLARY MUSCLE NECROSIS

P.P. Iablonskii, R. Natanov, C. Kuehn, A. Ruhparwar, I. Ismail

Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Background. Acute mitral valve insufficiency has a high mortality rate (up to 100%). Mechanical circulatory support and emergency surgery can improve the survival of this patient cohort. **Objectives:** to analyze a 12-year single-center experience of treating acute post-infarction mitral valve insufficiency. **Materials and methods.** This retrospective study included 12 adult patients with ST elevated myocardial infarction (STEMI) and corresponding acute mitral valve insufficiency who underwent surgery between 2009 and 2017. We analyzed the in-hospital period of all patients and long-term follow-ups whenever possible. All patients underwent preoperative coronary angiography and echocardiography. All patients underwent cardiopulmonary bypass and cold-blood cardioplegia. If venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) was required, the femoral approach was preferred. **Results.** Seven patients needed VA-ECMO support, six of them preoperatively; four received mechanical circulatory support outside the hospital. All patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with successful revascularization of the culprit artery. All but one patient underwent surgery within the first 24 hours. One patient underwent repeat surgery once the mitral valve could be repaired, and the other patient did not require any coronary bypass. In-hospital mortality occurred in one patient in the VA-ECMO group. Patients receiving VA-ECMO had longer duration of inotropic support, ventilation time, and intensive care unit stay ($p < 0.01$). **Conclusions.** Acute mitral valve insufficiency due to STEMI remains a dramatic complication, but the perioperative use of VA-ECMO helps reduce 30-day mortality and improve outcomes in this group of patients.

Keywords: acute mitral regurgitation, ECMO, STEMI.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИЕЙ ПОСЛЕ НЕКРОЗА ПАПИЛЯРНЫХ МЫШЦ

П.П. Яблонский, Р. Натанов, К. Кюн, А. Рупарвар, И. Исмаил

Клиника кардиоторакальной, сосудистой хирургии и трансплантации
Медицинского университета Ганновера, Ганновер, Германия

Цель: проанализировать 12-летний опыт лечения острой постинфарктной недостаточности митрального клапана в одном центре. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 12 взрослых пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и соответствующей острой митральной регургитацией, которые были прооперированы с 2009-го по 2017 год. Мы проанализировали внутрибольничный период всех пациентов и отдаленный период. Все пациенты прошли предоперационную коронарную ангиографию и эхокардиографию. Все пациенты были оперированы в условиях искусственного кровообращения и холодовой кровяной кардиоплегии. При необходимости проведения веноартериальной экстракорпоральной мембранный оксигенации (ВА-ЭКМО) предпочтение отдавалось бедренному доступу. **Результаты.** Семь пациентов нуждались в ВА-ЭКМО-поддержке, шесть из них – до операции; четверо из них получали механическую циркуляторную поддержку вне нашего стационара и были транспортированы на ЭКМО. Всем пациентам было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с успешной реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии. Все пациенты, кроме одного, были прооперированы в

Для корреспонденции: Яблонский Павел Петрович. Адрес: Германия, 30625, Ганновер, ул. Карл-Нойберг, 1.
E-mail: pavel.yablonski@gmail.com

Corresponding author: Pavel Iablonskii. Address: 1, Carl-Neuberg-Str., Hannover, 30625, Germany.
E-mail: pavel.yablonski@gmail.com

течение первых 24 часов от отрыва папиллярной мышцы. В раннем послеоперационном периоде погиб один пациент. Пациенты, получавшие ВА-ЭКМО, имели большую продолжительность инотропной поддержки, времени вентиляции и пребывания в отделении интенсивной терапии ($p < 0,01$). **Выводы.** Острая недостаточность митрального клапана вследствие STEMI остается тяжелым осложнением, но perioperative использование ВА-ЭКМО позволяет существенно снизить 30-дневную смертность и улучшить результаты лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: острая митральная регургитация, ЭКМО, инфаркт миокарда.

INTRODUCTION

Acute progression of coronary artery disease typically presents with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), and depending on the localization of ischemia, may lead to papillary muscle necrosis with subsequent rupture, which is often accompanied by leaflet prolapse and mitral valve regurgitation (MR) [1, 2]. Chronic ischemic mitral valve disease is the second largest cause of MR, accounting for 20% of all cases, preceded only by degenerative mitral disease (60–70%) [3, 4]. However, acute ischemic MR is relatively rare, and patients often present with cardiogenic shock and have high mortality [5]. For instance, Kettner et al. reported that the preoperative mortality in these patients was as high as 88%, with a 30-day mortality of 100% if no mechanical circulatory support was established [6]. Primary diagnosis of the acute state involves echocardiographic evaluation of the mitral valve, left atrium, and left ventricle. Furthermore, hemodynamic stabilization of the patient is the primary goal to prevent pulmonary congestion and development of pulmonary edema [7, 8]. To avoid further clinical deterioration, early implementation of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock has been proven beneficial [9]. After hemodynamic stabilization, surgical treatment of the mitral valve has shown similar results in patients who undergo mitral valve repair and replacement [10]. Furthermore, simultaneous mitral valve repair and myocardial revascularization are not associated with better outcomes than revascularization alone after two years of follow-up [11]. As stated previously, VA-ECMO is the preferred therapy for patients with cardiogenic shock. However, literature on preoperative management of patients with severe acute ischemic MR is relatively scarce [12, 13]. In this study, we present and evaluate our experience with patients presenting with severe acute MR due to myocardial ischemia.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was performed at the cardiac surgery department of our institute (Hannover Medical School, Hannover, Germany). The ethics committee of our institute waived the need for patient consent for this study.

Patient population

All patients who presented to our center between July 2009 and February 2017 with acute severe MR due to myocardial ischemia and those aged >18 years at the time of presentation were included in this study ($n = 12$). All data were retrieved through a retrospective review of patient records. Hospital databases, patient charts, surgical reports, and imaging data were reviewed. Patient follow-up was performed by telephoning the patient and referring them to the cardiologist and/or general practitioner. Postoperative diagnostic examination results were obtained via mail or fax.

Diagnosis and assessment of MR severity

STEMI was confirmed using electrocardiography (ECG). Ongoing myocardial ischemia was confirmed by clinical chemistry. Elevated values of troponin T and MB fraction of creatinine kinase were considered upon diagnosis. Coronary angiography was performed at our center or the hospital of primary presentation. Transesophageal echocardiography was performed prior to surgery to determine the grade of mitral valve regurgitation, cardiac orifice dimensions, and left ventricular ejection fraction (LVEF). The LVEF was determined using the modified Simpson's method, and MR was graded from 1+ to 3+ (mild, moderate, or severe) according to the American Society of Echocardiography guidelines [14]. The patient characteristics are presented in Table 1.

ECMO implantation

In all patients, the development of cardiogenic shock was rapid; therefore, end-organ perfusion assessment was not performed because of emerging circulatory failure. The decision to use VA-ECMO was mainly based on the patient's clinical evaluation results. The signs of cardiogenic shock according to SHOCK and IABP-SHOCK II trials, high doses of inotropes and vasopressors (epinephrine >0.3 mcg/kg/min in a combination with norepinephrine >1 mcg/kg/min) and rapid worsening of the hemodynamics despite pharmacological support were the indications for ECMO implantation.

All patients with preoperatively implanted ECMO at the end of surgery were switched back from cardio-pulmonary bypass to VA-ECMO, per protocol. In other patients who had no mechanical circulatory support preoperatively, the decision to use VA-ECMO was made

according to the hemodynamic situation at the end of the cardiopulmonary bypass, similar to the preoperative situation.

Cannulation was performed by a cardiac surgeon at the bedside in our department. After percutaneous placement of the guidewires in the common femoral artery (for both body and distal limb perfusion) and femoral vein, a single bolus of 5000 IU of unfractionated heparin was administered intravenously. The outflow cannula was implanted using Seldinger's technique into the femoral vein using a 55 cm long BIOLINE-coated HLS cannula (Maquet, Rastatt, Germany) with a size of 21, 23, or 25 F. Correct positioning of the outflow cannula just below the entrance of the inferior vena cava in the right atrium was proven using ultrasound. For the inflow cannula, a 15 cm long BIOLINE-coated HLS cannula (Maquet, Rastatt, Germany) with a size of 13, 15, or 17 F according to the patient size, was placed in the common femoral artery. A 7 F introducer sheath (Medicovation GmbH, Gladbeck, Germany) was used for distal limb perfusion. After successful cannulation, the cannulas were connected to our mobile ECMO system, CardioHelp pump with HLS Set Advanced 7.0 (Maquet, Rastatt, Germany) for those patients who required transportation from an external hospital, and to the PLS System with PLS Set Plus (Maquet, Rastatt, Germany) for others.

Surgical techniques

All patients were operated under combined general anesthesia via a median sternotomy using cardiopulmonary bypass and cold blood cardioplegia. In patients with preoperative ECMO implantation, a femoral venous cannula was also used for cardiopulmonary bypass with additional cannulation of the superior vena cava; in others, a standard bicaval cannulation was applied.

In all but one patient, only venous grafts were used for myocardial revascularization because of an emergency. Distal anastomoses were performed before valve repair or implantation. Mitral valve access was achieved via the Sondgaard interatrial groove in all cases. Traditionally, mitral valve replacement has been performed with preservation of the posterior leaflet using 12–15 pledges

ted sutures. We used biological or mechanical valves according to the actual guidelines [15].

Statistical analysis

Summary statistics were presented as medians and ranges. Categorical variables were presented as counts and percentages. Group comparisons were performed using Student's t-test for continuous variables. For categorical analysis, the Wilcoxon–Mann–Whitney test for small sample sizes was used. Statistical significance was set at $p < 0.05$ all tests. SPSS version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to analyze the data.

RESULTS

The mean follow-up period for the entire patient cohort was 1166 (998–2037) days. Table 3 shows all patients individually, including postoperative and follow-up details.

Most patients had inferior or posterior infarction (75%) and all developed symptoms of MR within one week after STEMI. Six of seven patients from the VA-ECMO group received circulatory support preoperatively; at the time of evaluation by the cardiac surgeon, two had Shock Stage E, and four had Shock Stage D. The other patients who did not receive ECMO preoperatively had Shock Stage C (SCAI shock staging) [16]. Four patients were assessed in a regional hospital by our team, received mechanical support there, and were transported using running VA-ECMO to our institute. All but one patient underwent surgery within the first 24 hours after admission (93%) as a clear improvement of end-organ perfusion (i.e., increase in urine output and decrease in serum lactate) and a drop in pharmacological support. In one patient on VA-ECMO, redo surgery was performed 12 years after the previous myocardial revascularization. Intraoperative data are presented in Table 2.

As shown in the table, patients on VA-ECMO tended to have lower bypass and cross-clamp times, although this was not statistically significant. In one patient, the mitral valve could be reconstructed, and all other patients received either biological (five patients) or mechanical (six patients) valves. Two patients did not require

Preoperative data of patients with acute mitral valve regurgitation due to STEMI

Table 1

	Without ECMO	With ECMO	p
Age, yrs	60 (45.9–60.1)	60.1 (53–65.7)	0.17
EuroSCORE II, %	22.79 (21.79–30.11)	30.63 (25.19–33.12)	0.04
PCI preoperatively	100%	100%	–
EF, %	60 (50–60)	55 (40–60)	0.4
CK-MB, U/l	21 (13–32)	63 (41–586)	0.03
AST, U/l	30 (22–31)	1850 (112–8071)	0.03
LDH, U/l	392 (289–496)	2580 (717–9309)	0.05
CRP, mg/l	27.5 (8–123)	103 (67–369)	0.11

Table 2
Intraoperative data of operated patients

	Without ECMO	With ECMO	p
Mitral surgery	3 biological, 1 mechanical, 1 reconstruction	4 biological 3 mechanical	
CPB, min (median)	125 (113–143.5)	132 (117–146)	0.46
X-Clamp, min (median)	81 (65.75–70.5)	67.5 (62–70.5)	0.3
Grafts, (mean)	1 (0–2)	1.875 (0–3)	
Re-Operation	–	1 (14%)	
ECMO preoperatively	–	6 (86%)	
IABP	1 (14%)	–	

coronary artery grafting because of previous complete endovascular revascularization.

However, the in-hospital mortality rate is low. Only one patient (8.3%) died on postoperative day 13 due to several severe ischemic complications: on VA-ECMO, she developed limb ischemia and had to be operated on to relieve the compartment syndrome; however, after VA-ECMO removal on day 5, she developed mesenteric ischemia, which caused her death.

The mean duration of mechanical circulatory support was 5 (3–9) days. Inotropic support was needed for 2.5 (1–4) and 8 (4–13) days after surgery in the non-ECMO and VA-ECMO groups, respectively ($p < 0.01$). Similarly, patients in the ECMO group required a longer mechanical ventilation time: 5 (1–8) versus 8 (4–13) days.

Table 3
Follow-up summary

Pt	Age	Sex	MI site	Surgery	ECMO	Postoperative course	Follow up
1	60	M	Lateral	Mechanical MVR, CABG to 1, Closure of LAA	No	Extubated on POD 2, inotropic support till POD 4. Discharged on POD 8	Died late in follow up
2	45	M	Posterior	Mechanical MVR, CABG to LAD, OM-1 and RPD	Yes, 1 day before and 5 days after surgery	Extubated on POD 4, inotropic support till POD 6. Postoperative implantation of ICD. Discharged on POD 27	Lost
3	64	M	Posterior	Mechanical MVR, CABG to OM-1 and RCA, Closure of LAA.	No	IABP till POD 3. Extubated on POD 3, inotropic support till POD 4. Discharged on POD 21	Alive, uneventful
4	69	M	Lateral	Redo after CABG 12 years ago, Biological MVR	Yes, 2 days before and 4 days after surgery	Inotropic support till POD 7, new dialysis postoperatively. Transferred on dialysis and intubated for weaning on POD 8	Alive, right limb amputation due to atherosclerosis 3 months after surgery
5	48	M	Posterior	Biological MVR, CABG to PLA and RPLD	Yes, 1 day before and 4 days after surgery	Tracheostomy on POD 4. Inotropic support till POD 13. Dialysis till POD 20. Transferred intubated for weaning on POD 28	Lost
6	44	M	Posterior	Mechanical MVR, closure of LAA and PFO	No	Tracheostomy on POD 7, inotropic support till POD 3. Transferred for weaning on POD 15	Lost
7	52	M	Posterior	Biological MVR, CABG to LAD, OM, RPD	Yes, 1 day before and 5 days after surgery	Tracheostomy on POD 9. Limb ischemia with surgery. Transferred for weaning with mild inotropic support on POD 11	Alive, uneventful
8	66	F	Posterior	Biological MVR, CABG to 2	Yes, 5 days after surgery	Tracheostomy on POD 7. Transferred for weaning with mild inotropic support on POD 8	Lost
9	65	F	Posterior	Mechanical MVR, CABG to 1	Yes, 1 day before and 9 days after surgery	Limb and mesenteric ischemia, new dialysis postoperatively. Tracheal injury during emergency intubation	Died on POD 13 due to multiple ischemic events
10	60	M	Lateral	Biological MVR, CABG to 3	Yes, 1 day before and 3 days after surgery	Tracheostomy on POD 6. Multiple small ischemic lesions in the brain. Transferred for weaning on POD 8	Lost
11	62	F	Posterior	MV-Repair, CABG to 1	No	Extubated on POD 1. Inotropic support till POD 1. Discharged on POD 8	Alive, has developed lung cancer
12	53	M	Posterior	Mechanical MVR, CABG to 1	Yes, 1 day before and 5 days after surgery	Extubated on POD 4, inotropic support till POD 6	Lost

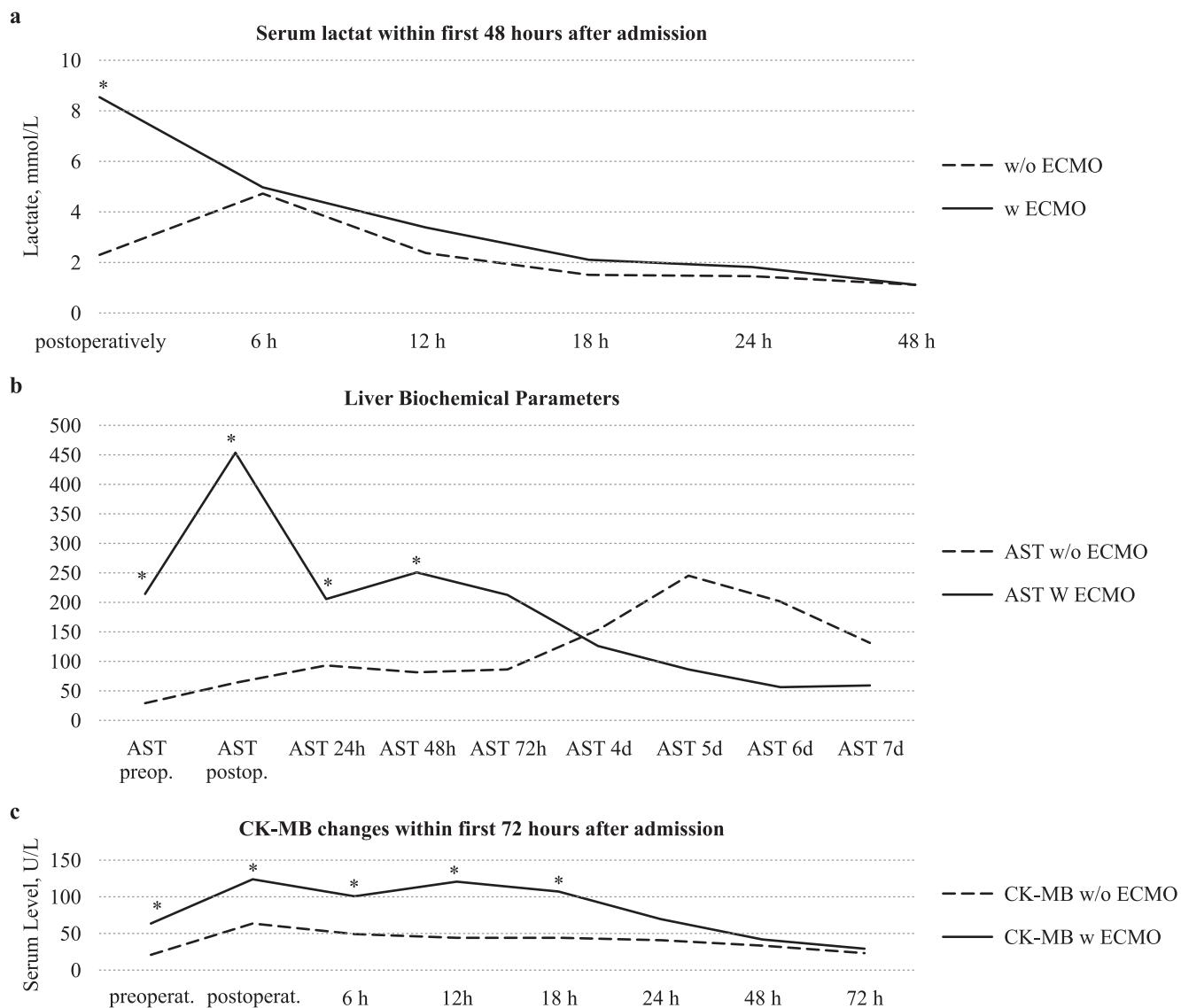


Fig. Changes in selected biochemical markers after the surgery: a – serum lactate; b – liver markers; c – CK-MB. The levels of serum lactate and liver markers suggest that patient with ECMO had more severe circulatory disturbance preoperatively, while higher CK-MB levels in the ECMO group could be explained by greater infarction area. * – $p < 0.05$

New dialysis was required in four patients, all in the VA-ECMO group. One patient developed brain damage in the form of multiple small lesions. Eight patients (6 from the ECMO group) were transferred for weaning to other centers, either intubated or after dilative tracheostomy. Figure shows the differences in the biochemical markers between patients with and without mechanical support. Patients on VA-ECMO preoperatively had significantly higher levels of cardiospecific enzymes and markers of hepatic congestion, showing more severe disturbances in central hemodynamics and clarifying the implications of VA-ECMO. However, these patients do not show a secondary lactate peak representing reperfusion of the ischemic tissue after the operation because of sufficient preoperative circulatory support.

As seen in Table 3, only three patients, two without ECMO and one with VA-ECMO, were directly discharged. Others required longer weaning from ventilation and

were transferred to other centers after tracheostomy. During the late follow-up period, six patients were lost due to multiple causes (e.g., foreign patients). One patient with known severe atherosclerosis required limb amputation at the knee level shortly after the initial surgery and another died several years later (detailed information was not available). Others were reported to be alive with low NYHA grades and acceptable life quality, according to brief telephone communication.

DISCUSSION

The incidence of acute mechanical complications (MR, wall rupture) due to myocardial infarction is extremely rare and remains at 0.27% for STEMI and 0.06% for NSTEMI. Interestingly, there have been no significant changes in the incidence during the last 20 years, according to Elbadawi et al. [17]. In one of the latest published case reports, a 69-year-old woman with pa-

pillary muscle rupture after STEMI presented to the hospital with signs of cardiogenic shock; however, the only mechanical support she received was an intraaortic balloon pump [18]. Transfer to cardiac surgery or ECMO implantation were not initiated, leading to death. To demonstrate the maximal mechanical support and correct timing of surgery, we report our case series.

In our study, nine of the 12 patients had posterior myocardial infarction leading to rupture of the postero-medial papillary muscle, and all of them were percutaneously revascularized several days before developing heart failure. Six of the 12 patients required preoperative mechanical circulatory transport to survive until they could undergo cardiac surgery and one another received VA-ECMO at the time of admission to our center. The patients were divided into two clearly incomparable groups was done to emphasize the obligatory differences in perioperative management and follow-up depending on preoperative hemodynamic deterioration.

The clinical evaluation of patients showed that the EUROSCORE II suggested very high mortality rates in both groups, with a clear prevalence in patients needing mechanical support – 21.79% (19.89–26.86) versus 32.68% (21.79–52.43). The latter also showed significantly higher levels of hepatic and myocardial damage markers, which were recognized as indications for VA-ECMO implantation, along with a high need for inotropic support and clinical signs of cardiogenic shock. Mechanical circulatory support was used in all cases of SCAI Shock Stage D and higher to prevent prolonged end-organ hypoperfusion and avoid possible complications of high-dose combined inotropes and vasopressors. There is a possibility of early implications of mechanical circulatory support.

The postoperative course of lactate, myocardial, and liver markers showed that preoperative mechanical support allowed the restoration of an acceptable level of end-organ perfusion and discontinuation of the development of cardiogenic shock within several hours. In these cases, despite higher possibilities determined using EUROSCORE II (32.68%) and previously reported (up to 100%) [6, 13] mortality, 91.7% (11 of 12 patients) showed early overall survival. At the same time, the VA-ECMO implantation rate amounted to 58.3% (7 of 12 cases), which is significantly higher, than previously reported. We suggest that the early establishment of mechanical circulatory support in terms of VA-ECMO and time to hemodynamic stabilization is crucial in such patients.

CONCLUSION

Our preoperative ECMO implantation strategy could significantly improve the results in the high-risk group of patients with acute severe mitral valve regurgitation due to papillary muscle necrosis. The postoperative mortality

in the ECMO group (8.3%) was significantly reduced in comparison to previous studies, based on the use of EUROSCORE II.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11 (4): 628–643. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.009.
2. Varma PK, Krishna N, Jose RL, Madkaiker AN. Ischemic Mitral Regurgitation. *Ann Card Anaesth*. 2017; 20 (4): 432–439. doi: 10.4103/aca.ACA.
3. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009; 373 (9672): 1382–1394. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60692-9.
4. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical Pathology of the Mitral Valve: A Study of 712 Cases Spanning 21 Years. *Mayo Clin Proc*. 1987; 62 (1): 22–34. doi: 10.1016/S0025-6196(12)61522-5.
5. Borger MA, Alam A, Murphy PM, Doenst T, David TE. Chronic ischemic mitral regurgitation: Repair, replace or rethink? *Ann Thorac Surg*. 2006; 81 (3): 1153–1161. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.08.080.
6. Kettner J, Sramko M, Holek M, Pirk J, Kautzner J. Utility of Intra-Aortic Balloon Pump Support for Ventricular Septal Rupture and Acute Mitral Regurgitation Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2013; 112 (11): 1709–1713.
7. Bález-Ferrer N, Izquierdo-Gómez MM, Mari-López B, Montoto-López J, Duque-Gómez A, García-Niebla J et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of ischemic mitral regurgitation: A review. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (12): 6969–6986. doi: 10.21037/jtd.2018.10.64.
8. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Conti VR, Uretsky BF. Mitral regurgitation following acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2002; 13 (6): 337–344. doi: 10.1097/00019501-200209000-00006.
9. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2010; 38 (9): 1810–1817. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e8acf7.
10. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 122 (6): 1125–1141. doi: 10.1067/mtc.2001.116557.
11. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgi-

- tation. *N Engl J Med.* 2016; 374 (20): 1932–1941. doi: 10.1056/NEJMoa1602003.
12. 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. doi: 10.5090/kjtes.2011.44.3.236.
13. Kilic A, Sultan I, Chu D, Wang Y, Gleason TG. Mitral Valve Surgery for Papillary Muscle Rupture: Outcomes in 1,342 Patients from the STS Database. *Ann Thorac Surg.* 2020; 110 (6): 1975–1981. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.097.
14. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14 (7): 611–644. doi: 10.1093/ehjci/jet105.
15. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52 (4): 616–664. doi: 10.1093/ejcts/ezx324.
16. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 94 (1): 29–37. doi: 10.1002/ccd.28329. Epub 2019 May 19.
17. Elbadawi A, Elgendi IY, Mahmoud K, Barakat AF, Mentias A, Mohamed AH et al. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Interv.* 2019; 12 (18): 1825–1836. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.039.
18. Briosa E, Gala A, Hinton J, Sirohi R. Cardiogenic shock due to acute severe ischemic mitral regurgitation. *Am J Emerg Med.* 2021; 43: 292.e1–292.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.028.

Статья поступила в редакцию 03.05.2024 г.
The article was submitted to the journal on 03.05.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-141-146

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕИНВАЗИВНОГО ИНДЕКСА ЭЛАСТИЧНОСТИ СТЕНКИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

А.О. Шевченко¹⁻³, И.Ю. Тюняева¹, М.М. Лысенко¹, Н.Н. Колоскова¹, И.И. Муминов¹,
Н.Ю. Захаревич¹

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

Цель: изучение прогностического значения локального неинвазивного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов трансплантированного сердца. **Материалы и методы.** В исследование были включены реципиенты сердца (n = 101). Всем участникам исследования выполнено ультразвуковое исследование сонных артерий с оценкой демпфирующей функции артерий и измерением локальных и регионарных показателей упруго-эластических свойств общей сонной артерии (ОСА). Индекс эластичности стенки (iCOMPL) общей сонной артерии рассчитывался по формуле с использованием показателей диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу и измерениями систолического и диастолического АД. В качестве комбинированных конечных точек (нежелательных событий) оценивались смерть от всех причин, ретрансплантация сердца, клинически значимая болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. **Результаты.** У реципиентов сердца без морфологических и иммуногистохимических признаков отторжения сердечного трансплантата выявление относительно низких значений расчетного индекса эластичности сосудистой стенки ОСА iCOMPL является предиктором более раннего развития нежелательных событий ($p = 0,03$). **Заключение.** Индекс эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии iCOMPL является неинвазивным и легко воспроизводимым предиктором нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца и может быть использован в клинической практике с целью стратификации риска у реципиентов сердца.

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

Для корреспонденции: Лысенко Мария Магомедрасуловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 236-59-71. E-mail: maria4573@yandex.ru

Corresponding author: Maria Lysenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (926) 236-59-71. E-mail: maria4573@yandex.ru

PREDICTIVE VALUE OF NON-INVASIVE COMMON CAROTID ARTERY ELASTICITY IN HEART RECIPIENTS

A.O. Shevchenko¹⁻³, I.Yu. Tyunyaeva¹, M.M. Lysenko¹, N.N. Koloskova¹, I.I. Muminov¹, N.Yu. Zakharevich¹

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

Objective: to study the predictive value of the local noninvasive elasticity index of the common carotid artery (CCA) wall in heart transplant recipients. **Materials and methods.** The study included 101 heart recipients. All study subjects underwent ultrasound examination of carotid arteries with assessment of the damping function of arteries and measurement of local and regional indicators of elastic properties of the CCA. The vascular wall elasticity index (iCOMPL) of the CCA was calculated according to the formula using the CCA diameters in systole and diastole and measurements of systolic and diastolic blood pressure. All-cause death, heart retransplantation, and clinically significant heart transplant coronary artery disease were evaluated as combined endpoints (adverse outcomes). **Results.** In heart recipients without morphological and immunohistochemical signs of heart graft rejection, detection of relatively low iCOMPL of CCA is a predictor of earlier development of adverse events ($p = 0.03$). Conclusion. iCOMPL of the CCA is a noninvasive and easily reproducible predictor of adverse outcomes in the long-term period after heart transplantation and can be used in clinical practice for the purpose of risk stratification in heart recipients.

Keywords: *vascular wall elasticity, common carotid artery, heart transplantation, recipients.*

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы улучшения отдаленного прогноза и достижения активного долголетия у реципиентов сердца в настоящее время выходят на первый план и, по сути, определяют дальнейшее развитие всей отрасли трансплантационной кардиологии. Действительно, в настоящее время трансплантация сердца остается наиболее эффективным методом лечения терминальной сердечной недостаточности; увеличение количества центров в Российской Федерации, выполняющих трансплантацию сердца, рост числа этих операций, совершенствование технологий оказания медицинской помощи, сопровождающееся десятикратным снижением periоперационной и госпитальной смертности, развитие программ реабилитации привело к многократному увеличению количества пациентов с трансплантированным сердцем [1, 2]. Вместе с тем достигнутые успехи обусловлены в первую очередь снижением частоты нежелательных событий в ранние сроки после операции, и дальнейшее улучшение отдаленного прогноза у реципиентов сердца предполагает развитие методов стратификации риска, профилактики и своевременного лечения патологических состояний в отдаленном периоде.

Основные негативные факторы, определяющие отдаленный прогноз, помимо перманентного риска развития отторжения, – кардиопатия сердечного трансплантата и экстракардиальные осложнения, обусловленные побочными действиями иммуносупрессивной терапии, а также связанные с нарушени-

ем сердечных рефлексов, вегетативной денервацией сердца и хронической субклинической активацией системы воспаления, оказывающей негативное влияние на функцию эндотелия кровеносных сосудов [3].

Показатели, характеризующие эластичность артериальной стенки крупных магистральных артерий, согласно нашей гипотезе, могут быть использованы в качестве неинвазивных предикторов нежелательных событий и маркеров различных осложнений. Простота, воспроизводимость и невысокая стоимость исследования морфологических свойств крупных артерий и физиологической оценки параметров кровотока при помощи ультразвуковых методов исследования предполагают высокий потенциал их рутинного применения [4–7].

Ранее в одноцентровом проспективном наблюдательном исследовании было доказано, что у реципиентов сердца изменения упруго-эластических свойств общей сонной артерии (OCA) связаны с развитием отторжения трансплантированного сердца, ригидность артериальной стенки общей сонной артерии повышается при всех типах острого отторжения сердечного трансплантата, с последующим его снижением на фоне проводимой терапии [8, 9]. Также было установлено, что оценка другого ультрасонографического параметра – показателя эластичности общей сонной артерии (ПЭС ОСА) – может отражать степень неблагоприятного воздействия различных факторов на магистральные артерии у реципиентов солидных органов [10].

Целью настоящего исследования стало изучение прогностического значения локального неинвазивного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов трансплантированного сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты настоящего исследования основаны на анализе данных, полученных при динамическом наблюдении в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) реципиентов трансплантированного сердца ($n = 101$), которым в период с марта 2000-го по апрель 2015 года была произведена операция ортотопической трансплантации сердца.

Все пациенты после трансплантации получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя препараты такролимуса, миофеноловой кислоты и глюкокортикоидов, а также необходимую адьювантную терапию по показаниям.

Измерения показателей эластичности артериальной стенки были произведены при проведении планового обследования после операции трансплантации сердца в период с февраля 2013-го по май 2015 г.

Критерием исключения являлось наличие признаков отторжения сердечного трансплантата, выявленных при проведении эндомиокардиальной биопсии или острых инфекционных заболеваний.

Определение показателей структурно-функциональных характеристик стенки ОСА проводилось с использованием ультразвуковой диагностической системы Vivid S70N линейным мультичастотным датчиком 9 МГц с измерением толщины комплекса «интима–медиа», определением каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (СПВ), расчета индекса эластичности, далее обозначенного iCOMPL (от англ. index COMPLiance). Индекс эластичности сосудистой стенки рассчитывался по формуле:

$$iCOMPL = [(D_{dia}^2 - D_{sys}^2)/D_{dia}^2]/[(P_{sys} - P_{dia})/P_{sys}],$$

где D_{sys} и D_{dia} – соответственно диаметры ОСА в систолу и диастолу; P_{sys} и P_{dia} – уровни систолического и диастолического артериального давления.

Изучение выживаемости без нежелательных событий проводилось на основании оценки времени наступления комбинированной «конечной точки», которая включала гибель пациента (от всех причин), развитие клинически значимой дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей выполнения повторной трансплантации сердца, а также развитие клинически значимой ишемии сердечного трансплантата, связанной с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) с показаниями для проведения коронарной ангиопластики.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием пакета программного обеспечения Wizard Pro (Version 1.9.49, MacOS). Для проверки нормальности распределения значений использовали критерий Шапиро–Уилка. Достоверность различий количественных показателей, отвечающих критериям нормального распределения, определялась по t-критерию Стьюдента, в остальных случаях – с использованием критерия Манна–Уитни. Различия качественных признаков оценивались путем построения таблиц сопряженности и их последующего анализа с помощью критерия хи-квадрат. Выживаемость без нежелательных событий оценивалась при помощи метода Каплана–Мейера, для сравнения кривых выживаемости применяли лог-ранговый метод. Во всех использованных в исследовании методах статистического анализа достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение прогностического значения показателя эластичности ОСА выполнялось у 101 реципиента сердца.

Показанием к трансплантации сердца являлась терминальная стадия хронической сердечной недостаточности, у большей части пациентов – в исходе дилатационной кардиомиопатии (51 пациент) и ишемической кардиомиопатии (33 пациента). Среди пациентов было 80 лиц мужского пола и 21 – женского; средний возраст реципиентов составил $47,9 \pm 1,9$ года. В исследование включались лица не моложе 15 и не старше 78 лет, пережившие 30 суток после операции.

Ультрасонографическое исследование сонных артерий проводилось в среднем спустя $469,91 \pm 280,65$ сут после трансплантации сердца.

Медиана значений индекса эластичности ОСА iCOMPL в данной выборке реципиентов сердца составила $0,044 \text{ mm}^2/\text{мм рт. ст.}$ В зависимости от величины значений показателя эластичности, выше или ниже медианы (0,044), реципиенты были разделены на 2 подгруппы (табл.).

Пациенты с высокой эластичностью (iCOMPL $> 0,044 \text{ mm}^2/\text{мм рт. ст.}$) по возрасту, полу, количеству больных с ИБС в анамнезе, продолжительности наблюдения после трансплантации сердца в среднем не отличались от реципиентов с низким значением iCOMPL. В показателях ТИМ ОСА и СПВ также не обнаружено достоверных различий, в то время как разница в величине iCOMPL была статистически значима ($p < 0,001$).

Общий период наблюдения составил $3010,8 \pm 280,0$ сут (от 126 до 8652 сут, 95% ДИ: 2730,9–3290,8 сут). В течение периода наблюдения комбинированная конечная точка (смерть, ретрансплантация сердца и развитие БКАПС, требовавшее

Таблица

Сравнительная характеристика реципиентов сердца в зависимости от величины значения индекса эластичности ОСА iCOMPL

Comparative characteristics of heart recipients depending on the iCOMPL of the CCA

Показатель	iCOMPL <0,044 мм ² /мм рт. ст.	iCOMPL >0,044 мм ² /мм рт. ст.	Достоверность различий, р
Общее количество	50	51	—
Количество лиц женского пола	12	9	0,432
Возраст	46,9 ± 3,5	46,8 ± 4,3	0,953
Количество больных с ИБС в анамнезе	16	17	0,268
Время после OTTC до определения показателей	532,8 ± 246,0	484,7 ± 125,5	0,729
ТИМ ОСА, мм	0,76 ± 0,06	0,78 ± 0,04	0,689
СПВ, м/с	14,7 ± 1,6	13,3 ± 1,8	0,241
COMPL, мм ² /мм рт. ст.	0,029 ± 0,002	0,082 ± 0,013	<0,001

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; OTTC – ортотопическая трансплантация сердца; ТИМ ОСА – толщина комплекса «интима–медиа» общей сонной артерии; СПВ – скорость пульсовой волны; COMPL – показатель эластичности общей сонной артерии.

Note. ИБС – coronary artery disease; OTTC – orthotopic heart transplantation; ТИМ ОСА – common carotid artery intima-media thickness; СПВ – pulse wave velocity; COMPL – common carotid artery elasticity index.

проведения коронарной ангиопластики) сердечного трансплантата развилась у 61 пациента в течение $2754,0 \pm 346,8$ сут (от 153 до 5226 сут, 95% ДИ: 2407,3–3100,8 сут).

В подгруппе реципиентов с низким значением расчетного индекса эластичности iCOMPL средний период наблюдения составил $2677,0 \pm 402,1$ сут (95% ДИ: 2274,9–3079,1 сут), зарегистрировано 33 нежелательных события, развившихся в период от 153 до 4337 сут, среднее время до наступления нежелательного события составило $2475,8 \pm 479,9$ сут, 95% ДИ: 1995,8–2955,7 сут.

В подгруппе реципиентов с высоким значением расчетного индекса эластичности iCOMPL средний период наблюдения составил $3338,1 \pm 381,7$ сут (95% ДИ: 2956,4–3719,8 сут), зарегистрировано 28 нежелательных событий, развившихся в период от 378 до 5226 сут, среднее время до наступления нежелательного события составило $3250,1 \pm 647,5$ сут, 95% ДИ: 1995,8–2955,7 сут.

Кривые выживаемости Каплана–Мейера в подгруппах реципиентов со значениями эластичности больше и меньше медианы распределения представлены на рисунке.

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий выявило достоверно более благоприятный прогноз у реципиентов сердца со значениями расчетного индекса эластичности (iCOMPL) выше $0,044$ мм²/мм рт. ст. ($p = 0,03$). При этом изучение связи выживаемости без нежелательных событий от возраста, пола, ТИМ, СПВ не выявило достоверных зависимостей.

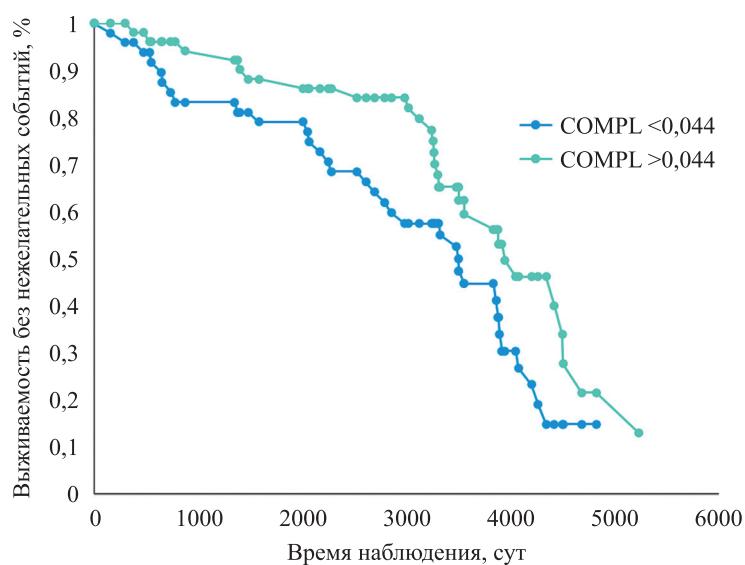


Рис. Кривые выживаемости Каплана–Мейера без нежелательных событий в подгруппах больных с различной эластичностью стенки ОСА (iCOMPL – индекс эластичности сосудистой стенки)

Fig. Kaplan–Meier survival curves without adverse outcomes in subgroups of patients with different CCA wall elasticity (iCOMPL – vascular wall elasticity index)

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у реципиентов сердца без морфологических и иммуногистохимических признаков отторжения сердечного трансплантата выявление относительно низких значений расчетного индекса эластичности сосудистой стенки ОСА iCOMPL является предиктором более раннего развития нежелательных событий, включающих гибель пациента, развитие клинически значимой дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей выполнения повторной трансплантации сердца, а также развитие клинически значимой ишемии сердечного трансплантата, связанной с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) с показаниями для проведения коронарной ангиопластики.

Ранее мы изучали свойства показателя, отражающего степень ригидности артериальной стенки сонной артерии iRIG, который рассчитывали на основании определения ультрасонографических морфометрических и допплеровских показателей общей сонной артерии – диаметров ОСА в систолу и диастолу, пиковой систолической и конечной диастолической скорости кровотока и времени ускорения кровотока под воздействием систолической пульсовой волны [9]. Однако этот показатель, хоть и призван был с высокой точностью отражать истинную ригидность артериальной стенки, но требовал больше временных затрат на определение. Формула определения показателя эластичности, используемая в данной работе, требует измерения всего лишь двух показателей – диаметров ОСА в систолу и диастолу, без необходимости допплеровского исследования скоростных показателей внутрисосудистого кровотока.

В предыдущих исследованиях нами доказано, что отторжение сердечного трансплантата сопровождается изменением упруго-эластических свойств стенки магистральных артерий, в частности общей сонной артерии (ОСА), и разработан показатель ригидности сосудистой стенки, величина которого связана с риском развития отторжения трансплантата [11]. Получены свидетельства того, что изменения упруго-эластических свойств ОСА при отторжении могут носить функциональный характер и быть обратимыми при успешном лечении отторжения [8].

Патогенетическая связь определяемого в настоящей работе индекса iCOMPL с отдаленным прогнозом может объясняться тем, что эластичность артериальной стенки зависит, с одной стороны, от тонуса гладкомышечных клеток, с другой – от выраженности ремоделирования, которое, в свою очередь, характеризуется количеством и качеством соединительно-тканых волокон, кальцинозом, выраженностю воспаления и клеточным составом артериальной стенки. Важная роль в регулировании тонуса мио-

цитов сосудистой стенки принадлежит эндотелию. Повышение объема циркулирующей крови, асинхрония пульсовой волны, симпатическая стимуляция, активация воспаления и действие проатерогенных факторов сопровождаются нарушением эндотелиальной функции, и следовательно, снижением эластичности артериальной стенки. Иными словами, механизмы, приводящие к развитию нежелательных событий – кардиопатии сердечного трансплантата с ее осложнениями, развитию и прогрессированию БКАПС, атеротромбоза, необратимой дисфункции сердечного трансплантата, требующей выполнения ретрансплантации, а также гибели пациента, – в той или иной степени напрямую или косвенно оказываются связаны со снижением эластических свойств стенки крупных магистральных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный и апробированный в ходе проведенного исследования индекс эластичности сосудистой стенки общей сонной артерии iCOMPL является неинвазивным и легко воспроизводимым предиктором нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца, который может быть использован в клинической практике с целью стратификации риска у реципиентов сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Global Observatory on Donation and Transplantation [cited 2023 Okt 9]. Available from: <https://www.transplant-observatory.org/contador1/>.
2. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году, XV сообщение регистра Российской трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. Goutier 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.
3. Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23 (1): 11. doi: 10.31083/j.rcm2301011.
4. Colvin M, Harcourt N, Leduc R, Raveendran G, Sonbol Y, Wilson R, Duprez D. Heart transplantation and arterial elasticity. *Transplant Research and Risk Management*. 2014; 6: 1–7. doi: 10.2147/trrm.s43847.
5. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance

- in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev.* 2017; 97 (4): 1555–1617. doi: 10.1152/physrev.00003.2017.
6. Holzapfel GA, Gasser TC, Ogden RW. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *J of Elasticity.* 2012; 61 (1–3): 1–48. doi: 10.1023/A:1010835316564.
 7. Messas E, Pernot M, Couade M. Arterial wall elasticity: State of the art and future prospects. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94 (5): 561–569. doi: 10.1016/j.diii.2013.01.025.
 8. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Можейко НП, Готье СВ. Динамика показателя ригидности стенки общей сонной артерии на фоне лечения отторжения трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 17 (3): 8–13. Shevchenko AO, Tuunyaeva IU, Nasyrova AA, Mozheiko NP, Gautier SV. Dynamics of iRIG in treatment of heart transplant rejections. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015; 17 (3): 8–13. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2015-3-8-13.
 9. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Миронков БЛ, Ильинский ИМ, Шевченко ОП, Готье СВ. Способ ранней скрининговой диагностики гуморального отторжения трансплантированного сердца. Патент на изобретение RU 2557699 C1. 27.07.2015.
 - Заявка № 2014134160/14 от 20.08.2014. Shevchenko AO, Tuunyaeva IU, Nasyrova AA, Mironkov BL, Iliinskii IM, Shevchenko OP, Gautier SV. A method for early screening diagnosis of humoral rejection of a transplanted heart. Patent for the invention RU 2557699 C1. 07/27/2015. Application No 2014134160/14 dated 08/20/2014.
 10. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Лысенко ММ, Колоскова НН, Сайдулаев Да, Зубенко СИ и др. Изменения показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (4): 17–21. Shevchenko AO, Tuunyaeva IU, Lysenko MM, Koloskova NN, Saydulaev DA, Zubenko SI et al. Changes in common carotid artery elasticity in solid organ recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (4): 17–21. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2023-4-17-21.
 11. Shevchenko AO, Tunyaeva IU, Nasyrova AA, Ilynsky IV, Shevchenko OP, Gautier SV, Poptzov VN. Common carotid artery wall rigidity index is a marker of cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (4): S298. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.839.

Статья поступила в редакцию 03.07.2024 г.
The article was submitted to the journal on 03.07.2024

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ КЛЕТОК КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА НА ЭТАПАХ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У МЫШЕЙ

Н.А. Онищенко¹, М.Ю. Карганов², И.Б. Алчинова², А.Б. Черепов², О.И. Степанова³,
А.А. Метелкин², А.О. Никольская¹, Р.А. Клесов³, Х.Х. Семенов³, Е.А. Волкова¹,
М.Ю. Шагидулин^{1, 4}, Ю.Б. Басок¹

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, Московская область, Российская Федерация

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

Цель: изучить динамику состояния клеток крови и костного мозга (КМ) при прогрессирующем течении сахарного диабета (СД) в зависимости от степени тяжести нарушения показателей тканевого метаболизма. **Материалы и методы.** Использована генетическая модель СД2 у мутантных мышей db/db (опытная группа, $n = 30$). Контролем служили здоровые мыши той же линии – db/+m ($n = 10$) и линии B10 ($n = 5$). В течение 6–6,5 мес. контролировали динамику лабораторно-клинических показателей (глюкоза крови, гликозилированный гемоглобин, масса тела) и показателей окислительного метаболизма в тканях с помощью аппарата «Лазма-СТ». В течение того же срока исследовали состояние клеток крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и КМ. Статистическую обработку результатов проводили с предварительным использованием теста Шапиро–Уилкса; достоверность различий с контролем оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, при $p < 0,05$. **Результаты.** В развитии СД2 выявлено 3 стадии прогрессирующего нарушения метаболизма: I – стадия адаптации (1–2 мес.); II – стадия прогрессирующей дезадаптации (2,5–4,5 мес.); III – стадия декомпенсации (с 5,0–6,5 мес. до гибели). Установлено, что у мышей с СД2 уже в I–III стадиях в крови снижено содержание эритроцитов, Нb и лейкоцитов, но во II и особенно в III стадиях отмечается повышение количества тромбоцитов и процентного содержания нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов при снижении лимфоцитов. В КМ в I, II и на ранних сроках III стадии сохраняется высокий процент живых клеток; на поздних сроках III стадии часто выявляется низкий процент живых клеток; на всех сроках III стадии отчетливо снижено общее содержание клеток в КМ. **Заключение.** По мере прогрессирования СД2 в КМ затормаживаются процессы кроветворения. Индивидуальная оценка состояния КМ и его клеток на стадиях прогрессирующего развития СД2 может оказаться полезной для прогностических целей.

Ключевые слова: сахарный диабет, окислительно-восстановительные процессы, клетки крови, клетки костного мозга.

Для корреспонденции: Шагидулин Мурат Юнусович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (968) 919-06-21. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru

Corresponding author: Murat Shagidulin. Address: 1, Shechukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (968) 919-06-21. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru

BLOOD AND BONE MARROW CELL DISORDERS IN THE STAGES OF PROGRESSIVE DIABETES IN MICE

N.A. Onishchenko¹, M.Yu. Karganova², I.B. Alchinova², A.B. Cherepov², O.I. Stepanova³,
 A.A. Metelkin², A.O. Nikolskaya¹, R.A. Klesov³, Kh.Kh. Semenov³, E.A. Volkova¹,
 M.Yu. Shagidulin^{1, 4}, Yu.B. Basok¹

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

² Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

³ Research Center for Biomedical Technologies, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov University Moscow, Russian Federation

Objective: to examine how the severity of tissue metabolic disorders affects the dynamics of the state of blood cells and bone marrow (BM) cells in patients with progressive diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** The genetic model of type 2 diabetes (T2DM) in db/db mutant mice (experimental group, n = 30) was used. Healthy mice of the same line – db/+m (n = 10) and line B10 (n = 5) served as control. The dynamics of laboratory and clinical parameters (blood glucose, glycosylated hemoglobin, body weight) and oxidative metabolism indicators in tissues were monitored for 6–6.5 months using Lasma-ST device. The state of blood cells (red blood cells, white blood cells, platelets) and BM cells were examined during the same period. Statistical processing of the results was done with preliminary use of the Shapiro–Wilk test; the significance of differences with the control was assessed using the parametric Student's t test, at p < 0.05. **Results.** In the development of T2DM, 3 stages of progressive metabolic disorders were identified: I – adaptation stage (1–2 months); II – progressive maladaptation stage (2.5–4.5 months); III – decompensation stage (from 5.0–6.5 months to death). It was found that in T2DM mice, blood content of red blood cells, Hb and leukocytes was reduced already in stages I–III; but in stage II and especially in stage III, there was increased platelet count and percentage of neutrophils, monocytes, eosinophils with a decrease in lymphocytes. A high percentage of live cells is preserved in the BM in stages I, II and early periods of stage III; in late periods of stage III, live cell percentages are frequently found to be low; in all periods of stage III, the total cell content in the BM is clearly reduced. **Conclusion.** Hematopoietic processes are inhibited in the BM as T2DM progresses. Individual assessment of the state of BM and its cells at the progressive stages of T2DM may be useful for prognostic purposes.

Keywords: diabetes mellitus, redox processes, blood cells, bone marrow cells.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) в мире прогрессивно увеличивается и в настоящее время уже приобрела характер пандемии [1]. Хроническое течение, развитие тяжелых сосудистых осложнений, ранняя инвалидизация и высокая смертность среди больных СД указывают на необходимость продолжения совершенствования терапии этого заболевания на основе результатов углубленных исследований патогенетических механизмов.

Существует 2 наиболее распространенных типа СД – СД1 и СД2, которые различаются механизмами развития и клиническими проявлениями на ранних стадиях заболевания.

Общим клиническим признаком СД 1-го и 2-го типа является прогрессирующая гипергликемия, которая сама по себе создает в организме условия для возникновения опасных для жизни осложнений [2–4]. Показано [5], что гипергликемия оказывает повреждающее воздействие на различные ткани организма за счет токсичности накапливающихся в клетках гликозилированных белков и липопротеи-

дов. Среди жизненно важных органов костный мозг (КМ), ежедневно продуцирующий различные типы клеток крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), оказался наиболее подверженным повреждающему воздействию гликозилированных белков, которые накапливаются в эритроцитах в виде гликозилированного гемоглобина [6]. В результате эритроциты изменяют свои функциональные свойства (снижается мембранный потенциал) и вместе с лейкоцитами, продуцирующими провоспалительные цитокины [7], и тромбоцитами становятся активными участниками развития опасных для жизни макро- и микрососудистых осложнений [8]. Развитию нарушений в состоянии клеток крови и КМ при СД, особенно при СД2, способствует также действие других патогенетических факторов, возникающих при прогрессирующем течении заболевания. К ним относятся системное воспаление на фоне развивающейся дисфункции иммунитета, оксидативный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума в клетках, а также нарушения в состоянии кишечного микробиома и барьерных свойств слизистой оболочки кишечника

и другое, как результат токсического повреждения его клеток [9–12]. Совокупно действуя, эти факторы усугубляют нарушения метаболизма в организме путем угнетения окислительно-восстановительных процессов (ОВП) в клетках всех органов и тканей, в том числе в клетках крови и КМ.

В последние годы в связи с развитием клеточных технологий стали проводиться исследования целесообразности применения клеток костного мозга (ККМ) для коррекции метаболических нарушений при СД1 и СД2. В основу этих исследований были положены современные представления о том, что КМ является не только центральным органом иммуногенеза, но и главным регулятором процессов восстановительной регенерации в организме [13]. Однако выяснилось, что аутологичные ККМ, полученные от больных СД для индукционной терапии, даже на ранних стадиях заболевания обладают сниженной регуляторной активностью [14, 15] и не всегда пригодны для целей регенеративной терапии [16] по сравнению с ККМ от здоровых аллогенных доноров. Данных о состоянии ККМ на поздних более тяжелых стадиях развития СД, когда больному проводится не только медикаментозная терапия, но и терапия методами тканевой (трансплантация островковых клеток поджелудочной железы) или органной (поджелудочная железа) трансплантации, мы в литературе не обнаружили. Между тем можно полагать, что результаты тканевой и органной трансплантации больному с тяжелой стадией СД будут определяться, в том числе, состоянием клеток его КМ, их способностью адаптировать организм к трансплантату и поддерживать жизнедеятельность трансплантата в организме реципиента.

Цель настоящей работы – на генетической модели СД 2-го типа у мышей изучить динамику изменений в состоянии клеток крови и КМ в зависимости от степени тяжести нарушения показателей метаболизма в тканях организма при прогрессирующем течении СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Динамику нарушений метаболизма, а также изменений в состоянии клеток крови и костного мозга при СД2 изучали на мутантных (гомозиготных) мышах C57BL/KsJYLeprdb/+(B/Ks-Leprdb/+) – (db/db), которые несут рецессивный ген – leptin receptor – Leprdb – (db) (8-я группа сцепления, 4-я хромосома). Ген db в гомозиготном состоянии вызывает прогрессирующее развитие СД, что обусловлено снижением рецептор-опосредованной чувствительности клеток организма к эндогенному инсулину. Развивающийся СД сходен с СД2 у людей и характеризуется деградацией клеток в островках поджелудочной железы, но без дефицита выработки инсулина на ранних сроках. Общее количество мутантных мышей-диабетиков

линии B/Ks-Leprdb/Leprdb (db/db) обоих полов, использованных в эксперименте, составило 30 голов (n = 30). Контролем служили фенотипически здоровые гетерозиготные мыши той же линии – B/Ks-Leprdb/+ – (db/+m) (n = 10) и мыши недиабетической линии C57BL/10 – (B10) (n = 5). Таким образом, количество мышей, использованных в эксперименте, составило 45 голов исходно одинакового возраста.

У этих мышей в течение 6,0–6,5 мес. в динамике изучали изменения ряда функциональных показателей, развивающихся при СД2, которые отражают степень тяжести клинического состояния животного. Измеряли содержание глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови, массу тела, а также проводилась оценка состояния ОВП в тканях организма. Содержание глюкозы определяли в свежей венозной крови фотометрическим методом на приборе Accu-Chek (Швейцария), а процентное содержание HbA1c – на приборе Nyco Card REDER (Норвегия), который предназначен для быстрого определения *in vitro* HbA1c методом боратного аффинного анализа. Массу тела животных определяли с помощью весов Mettler BD202 (Швейцария). Динамическая оценка состояния ОВП производилась неинвазивно с помощью аппарата лазерной допплеровской флуориметрии – «Лазма-СТ» [17]. Этот аппарат позволяет измерять микроциркуляцию крови и лимфы в тканях хвоста грызунов, определять в этих тканях уровень активности митохондриальных коферментов – НАДН, ФАД – и на основании полученных результатов автоматически рассчитывать показатель окислительного метаболизма (ПОМ) [17]. Определение в динамике в процессе жизни животных тканевого уровня микроциркуляции, активности митохондриальных коферментов, показателя окислительного метаболизма, а также содержания глюкозы в крови позволило выявить 3 стадии развивающихся нарушений метаболизма в организме мышей с СД2 (см. раздел статьи «Результаты»). Именно на этих стадиях у мышей с СД2 было проведено исследование динамики изменения состояния клеток крови и костного мозга.

Для исследования клеток крови в динамике развития СД2 смешанную (артериально-венозную) кровь брали из шейных артерий и вен путем декапитации мыши, предварительно наркотизируя их с помощью инъекции раствора Золетила в физиологическом растворе в дозе 40 мг/кг. Кровь собирали в пробирки с К₃ЭДТА (трикалиевая соль этилендиаминететрауксусной кислоты). Оценку гематологических показателей – RBC – эритроциты (10¹²/л), HGB – гемоглобин (г/л), HCT – гематокрит (%), MCV – средний объем эритроцита (fl), MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците (pg), MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л),

RDW-CV – ширина распределения эритроцитов (%), RDW-SD – ширина распределения эритроцитов (стандартное отклонение) (%), PLT – тромбоциты ($10^9/\text{л}$), PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (%), PCT – тромбокрит (%), MPV – средний объем тромбоцита (fl), WBC – лейкоциты ($10^9/\text{л}$), Neu – нейтрофилы (%), Lymph – лимфоциты (%), Mono – моноциты (%), Eosi – эозинофилы (%), Baso – базофилы (%) – проводили на автоматическом гематологическом анализаторе DYMIND VET DF50 (Китай) в соответствии с рекомендациями производителя. Данные представляли как средний результат из трех промеров.

ККМ выделяли из бедренной и большой берцовой костей мышей с использованием стандартного протокола [18]. Выделенные цельные кости очищали от мышц и связок, затем отсекали эпифизы и кости помещали в 0,5 мл стандартные пластиковые центрифужные пробирки с заранее проколотым с помощью иглы (G18–21) дном. Эти пробирки помещали внутрь пластиковых центрифужных пробирок объемом 1,5 мл и центрифугировали 10 с при 10 000 г. Образец ККМ, очищенный от костных тканей, после центрифугирования находился в нижней пробирке объемом 1,5 мл.

Для оценки выраженности апоптоза ККМ использовали детекцию фосфатидилсерина на внешней мемbrane клеток с помощью меченого аннексина V. Количество аннексин-положительных клеток оценивали, используя «набор для определения апоптотических клеток с помощью аннексина V-AF 488» (Lumiprobe, Россия) по стандартному протоколу с последующей проточной цитометрией [19].

Полученные ККМ были суспендированы пипетированием в 100 мкл буфера при комнатной температуре. Из этой суспензии отбирали такое количество клеток, чтобы их концентрация в реакционном объеме (100 мкл) составляла $1 \times 10^5 \dots 1 \times 10^6$ клеток/мл. Добавляли аннексин V-AF488 до концентрации 3 мкг/мл и инкубировали 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 400 мкл охлажденного буфера для связывания.

Для определения целостности клеточной мембранны использовали йодистый пропидий (PI). Его добавляли в пробы перед измерением на проточном цитометре до концентрации 0,5–1 мкг/мл.

Свежеприготовленные образцы анализировали на проточном цитометре BD FACSCalibur (Becton Dickinson, USA), оснащенном аргоновым лазером (488 нм). Эмиссию флуоресценции (AF488, FITS) регистрировали в канале FL1 (515–545 нм) и в диапазоне йодистого пропидия FL2 (620 нм). Для каждого образца накапливали от 15 000 до 25 000 событий. Сбор данных проводили с помощью программы CELLQuest (Becton Dickinson, USA). Данные, полученные в пилотном исследовании, обрабатывали в

программе FlowJo. Анализ результатов проводили с учетом рекомендаций [19] без установки таргетного гейта.

Численные значения показателей окислительного метаболизма, глюкозы, HbA1c и массы тела подвергали статистической обработке с предварительным использованием теста Шапиро–Уилкса на небольшом количестве выборок ($n < 5$) для доказательства нормального распределения данных, характеризующих метаболизм в отдельные периоды. Достоверность различия сравниваемых показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (стандартный программный пакет Microsoft Excel 2019, при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты динамического исследования показателей клинического состояния животных при прогрессирующем развитии СД2 и показателей окислительного метаболизма в тканях их организма в те же возрастные (временные) сроки представлены в табл. 1 и на рис. 1. Уже через 1 мес. жизни мышей с

Таблица 1

Возрастная динамика изменений содержания глюкозы, HbA1c % и массы тела у мышей линий db/db, db/+m и B10

Age dynamics of glucose content, HbA1c% and body weight in db/db, db/+m and B10 mice

Показатели углеводного обмена и массы тела	Линии мышей		
	db/db (СД2) 1-я группа (n = 30)	db/+m (контроль) 2-я группа (n = 10)	B10 (контроль) 3-я группа (n = 5)
<i>Возраст 1 месяц</i>			
Глюкоза, ммоль/л	$10,3 \pm 2,4^*$	$5,4 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,3$
HbA1c, %	$4,9 \pm 1,0^*$	$3,5 \pm 0,07$	$3,0 \pm 0,08$
Масса тела, г	$21 \pm 2,5^*$	$13 \pm 1,2$	$15 \pm 1,8$
<i>Возраст 2 месяца</i>			
Глюкоза, ммоль/л	$18,7 \pm 3,83^*$	$5,8 \pm 0,42$	$5,9 \pm 0,03$
HbA1c, %	$7,9 \pm 1,11^*$	$3,6 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,13$
Масса тела, г	$39 \pm 2,37^*$	$15 \pm 2,69$	$18 \pm 2,49$
<i>Возраст 4 месяца</i>			
Глюкоза, ммоль/л	$25,5 \pm 3,49^*$	$4,6 \pm 0,39$	$4,9 \pm 0,69$
HbA1c, %	$8,6 \pm 1,16^*$	$3,7 \pm 0,25$	$3,7 \pm 0,22$
Масса тела, г	$48 \pm 2,68^*$	$19 \pm 2,26$	$21 \pm 2,27$
<i>Возраст 6 месяцев</i>			
Глюкоза, ммоль/л	$27,4 \pm 2,09^*$	$5,7 \pm 0,65$	$5,4 \pm 0,38$
HbA1c, %	$8,9 \pm 1,25^*$	$3,9 \pm 0,57$	$3,8 \pm 0,49$
Масса тела, г	$20 \pm 2,35^*$	$24 \pm 1,80$	$27 \pm 1,64$

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольными группами.

Note. * – $p < 0.05$ compared to control groups.

СД2 достоверно увеличивается содержание глюкозы и HbA1c в крови, а также масса тела по сравнению с контролями. Продолжающееся исследование содержания глюкозы и HbA1c у мышей с СД2 на 2, 4 и 6-м мес. позволило установить их дальнейшее прогрессирующее увеличение. Масса тела мышей с СД2 на 2-м и 4-м мес. жизни также продолжала увеличиваться по сравнению с контролями, свидетельствуя о развитии ожирения. Однако начиная с 5–6 мес. масса тела этих мышей становилась достоверно ниже контролей, и животные приобретали истощенный вид.

Характерные клинические признаки СД2, такие как полидипсия, полифагия и полиурия, становились отчетливо выраженным со 2-го мес. после рождения. В среднем за сутки эти мыши выпивали $25,74 \pm 1,18$ мл воды, тогда как в контроле $4,69 \pm 0,35$ мл, $p < 0,05$; съедали кормов $8,9 \pm 0,29$ г, тогда как в контро-

ле $3,74 \pm 0,096$ г, $p < 0,05$ (контроль проводился по брикетированному корму).

При динамическом измерении микроциркуляторно-тканевых показателей, характеризующих состояние ОВП в тканях организма, и сопоставлении их с показателями лабораторно-клинического состояния животных нами были выявлены стадии нарастающих изменений в организме мышей с СД2. Установлено, что на сроке 1,0–1,5 мес. на фоне нарастающей гипергликемии повышалась амплитуда активности коферментов НАДН и ФАД и снижались значения ПОМ (показателя окислительного метаболизма); однако при сравнении с контролями выявленные изменения ОВП были недостоверны. Этот срок развития СД2 был признан I стадией СД2 и назван стадией адаптации. Формирование клинических признаков дезадаптации обнаруживается на сроке 2,0–2,5 мес. (значительное повышение массы тела, уровня гликемии, HbA1c (глюкозотоксичность), появление поли-

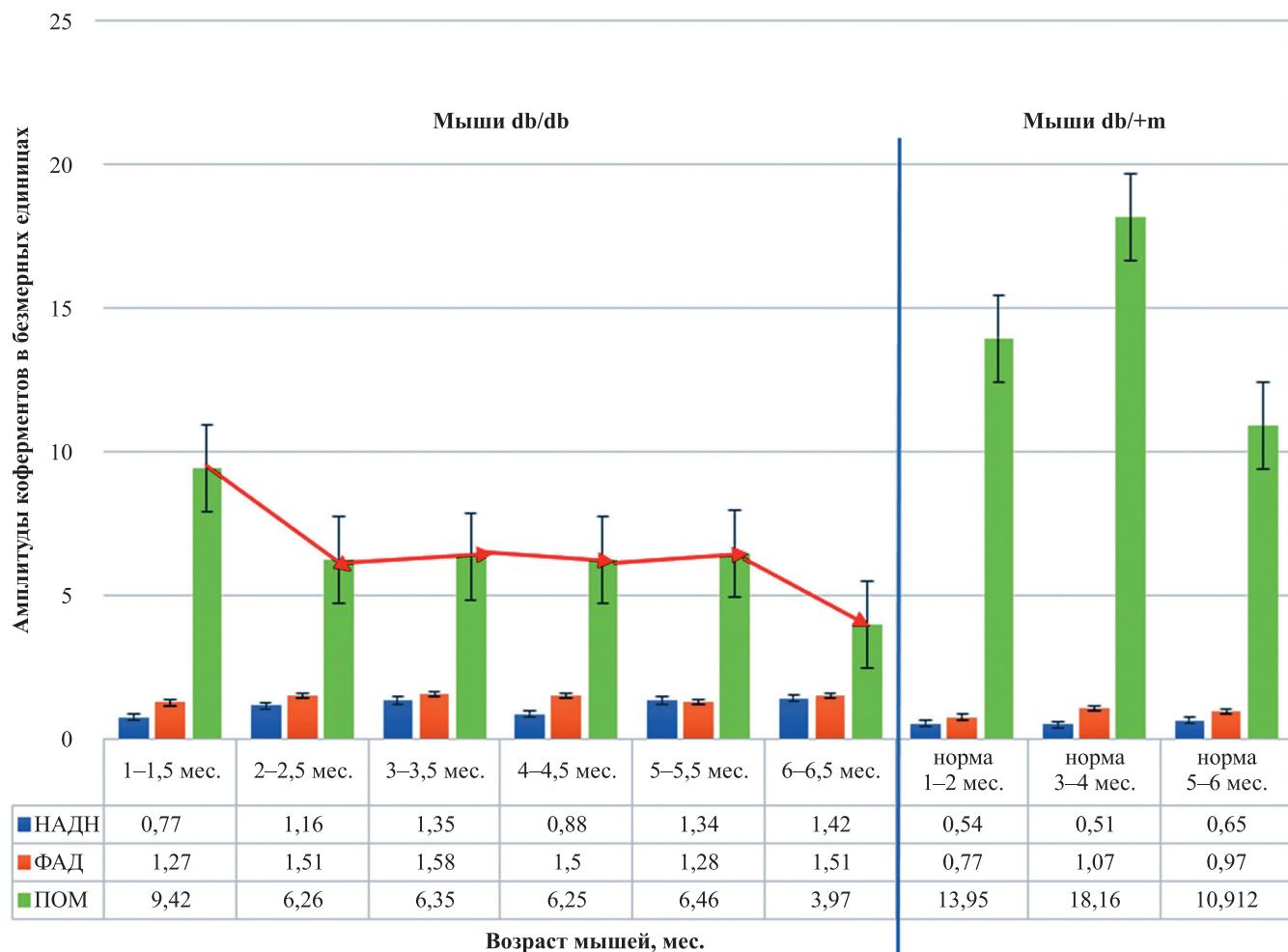


Рис. 1. Динамика изменения микроциркуляторно-тканевых показателей у мышей db/db с СД и у мышей без СД db/+m (норма) в разном возрасте (возраст мышей указан под амплитудами измеряемых показателей: НАДН, ФАД и ПОМ) [17]

Fig. 1. Dynamics of microcirculatory and tissue parameters in db/db mice with DM and in db/+m mice without DM (normal) at different ages (the age of mice is indicated under the amplitudes of measured parameters: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP), flavin adenine dinucleotide (FAD) and oxidative metabolism parameters (OMP) [17]

урии, полифагии), и их нарастание продолжается до 4,0–4,5 мес. В этом временном периоде достоверно прогрессирует тяжесть нарушения показателей ОВП (рис. 1), но еще не появляются явные осложнения. Период 2,0–4,5 мес. был определен нами как II стадия СД2 и назван стадией прогрессирующей дезадаптации. В возрасте 5,0–6,5 мес. у мышей с СД2 на фоне усугубляющегося нарушения клинических показателей и показателей, характеризующих состояние ОВП в организме (НАДН, ФАД и ПОМ), из которых ПОМ достигает крайне низких значений и составляет $3,97 \pm 1,39$ против $10,91 \pm 2,04$ в контроле на этом же сроке жизни, у 30% животных развились поздние осложнения (мацерация кожи, чаще всего в области холки), которые сохранялись в виде обширной раны вплоть до гибели животных (к 7–10 мес.). Этот период (с 5,0–6,5 мес. и до гибели животных) был нами определен как III стадия развития СД2 – стадия декомпенсации адаптационных механизмов с развитием глубокой тканевой гипоксии, клеточного апоптоза и некроза [8].

Выявив 3 клинические стадии в прогрессировании метаболических нарушений при СД2, мы приступили к изучению состояния клеток крови (эритроциты, тромбоциты и разные типы лейкоцитов) и КМ, осуществляющего их продукцию, т. к. именно состояние и функциональные свойства этих клеток в значительной степени предопределяют адекватность течения ОВП в тканях организма. В табл. 2 представлены результаты пилотного исследования состояния эритроцитов и тромбоцитов у здоровых

мышей – db/+m (контроль) и у мышей db/db (модель СД2) на разных стадиях прогрессирования СД2 (аббревиатура исследуемых показателей приведена в разделе «Материалы и методы»).

Уже на ранних сроках жизни мышей с СД2 (1,5–2,0 мес. – стадия адаптации) в их крови отмечается более низкое содержание эритроцитов (RBC) и сниженное содержание в эритроцитах HGB по сравнению с контролем (мыши db/+m). Повышение RBC на стадии декомпенсации, по-видимому, является следствием сгущения крови на фоне развившейся полиурии.

Кроме того, уже на раннем сроке жизни мышей с СД2 наметилась тенденция к повышению MCV, RDW-SD и PLT, а также к снижению MCHC. На этапе прогрессирующей дезадаптации, а также на этапе декомпенсации сохранялась та же тенденция к повышению или снижению отдельных характеристик эритроцитов, что, по-видимому, свидетельствует о развивающихся структурных изменениях этих клеток.

При исследовании PLT отчетливо выявлено резкое увеличение количества этих клеток в крови на этапе декомпенсации ОВП и углеводного метаболизма у мышей с СД2. При исследовании содержания WBC в крови (табл. 3) нами также было выявлено снижение общего количества лейкоцитов уже на ранних сроках жизни мышей с СД2 (1,5–2,0 мес.) по сравнению с контролем – $5,22 \times 10^9/\text{л}$ против $9,92 \times 10^9/\text{л}$.

По мере увеличения срока жизни мышей с СД2 снижение WBC прогрессировало и характеризова-

Таблица 2

Результаты динамического исследования состояния клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) у мышей линий db/+m (контроль) и db/db (модель СД2)

Results of dynamic study of the state of blood cells (red blood cells and platelets) in db/+m (control) and db/db (T2DM model) mice

Исследуемые показатели	db/+m		db/db (СД2)		
	1,5–2 мес.	3–4 мес.	1,5–2 мес. (период адаптации)	2,5–4,5 мес. (период прогрессирующей дезадаптации)	5,0–6,0–6,5 мес. (период декомпенсации)
RBC, $10^{12}/\text{л}$	8,68	8,36	7,5	7,73	8,12
HGB, г/л	157,5	154,5	132,25	147,3	155,7
HCT, %	40,75	40,35	39,15	40,8	43,88
MCV, fl	46,95	48,25	52,15	52,8	54,18
MCH, pg	18,1	18,45	17,6	19,07	19,18
MCHC, г/л	386	383	337,25	361	354,42
RDW-CV, %	15,35	13,65	18,42	17,53	17,4
RDW-SD, %	27,9	25,8	38,42	36,8	37,22
PLT, $10^9/\text{л}$	881	732	898	753	1044,37
MPV, fl	6,7	6,7	6,85	6,33	6,7
PDW, %	6,5	6,75	6,22	7,2	8,07
PCT, %	0,59	0,49	0,61	0,48	0,69

Примечание. fl – в фемтолитрах, pg – в пикограммах.

Note. fl – in femtoliters; pg – in picograms.

лось изменением соотношения их отдельных популяций. На ранних сроках жизни мышей с СД2 отмечено начинающееся повышение процентного содержания нейтрофилов (Neu), моноцитов (Mono) и эозинофилов (Eosi), а также снижение лимфоцитов (Lymph). Эти изменения усиливались и становились отчетливо выраженными на этапах прогрессирующей дезадаптации и особенно при декомпенсации в состоянии ОВП.

Неуклонное повышение содержания тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов на фоне прогрессирующего снижения процентного содержания лимфоцитов, а также резкое повышение отношения процентного содержания нейтрофилов к лимфоцитам свидетельствуют об усиливающейся активации при СД2 системной воспалительной реакции и торможении reparативных процессов, создающих условия для развития микро- и макрососудистых осложнений [25–27].

Выявленное снижение в крови количественного содержания эритроцитов и лейкоцитов уже на ранних сроках жизни мышей с СД2 по сравнению с контролем свидетельствовало о торможении процессов гемопоэза и необходимости оценить у этих мышей состояние КМ, ответственного за процессы кроветворения и регуляцию гомеостаза в организме. Цитометрическое исследование прежде всего выявило различия в распределении ККМ по размеру и фактуре в проходящем (FSC) и отраженном (SSC) свете на разных сроках жизни контрольных мышей и мышей с СД2 (рис. 2).

При развитии СД2 заметно снижается процент крупных и средних (пролиферирующих) клеток на I, II и ранней III стадии по сравнению с контролем. На III поздней (терминальной) стадии СД2 резко увеличивается процент разрушенных и мелких (неделящихся) клеток. Исследование процентного содержания живых и поврежденных клеток в КМ показало,

что у здоровых мышей db/+m (контроль) на сроке жизни 2 мес. доля живых клеток в среднем составила 68,95%, а клетки в состоянии некроза, апонекроза и апоптоза – 31,05% (рис. 3). У мышей db/db с СД2 на этом же сроке жизни (период адаптации) доля живых клеток составила 71,35%, а клетки в состоянии некроза, апонекроза и апоптоза суммарно составили 28,65%. На 4-м мес. жизни (период развивающейся дезадаптации) по мере прогрессирования СД2 процентное содержание живых клеток практически не изменилось и составило 70,5%, а среди поврежденных клеток, которые суммарно составили 29,5%, наибольший % составили клетки в состоянии апоптоза (21%).

В раннем периоде декомпенсации на сроке 5–6 мес. нами, однако, при исследовании КМ не было выявлено отклонений в процентном содержании живых и поврежденных клеток по сравнению с периодом прогрессирующей дезадаптации (до 4–4,5 мес.). Между тем на этом сроке, как и на более отдаленных сроках клинической декомпенсации, нами было отмечено выраженное снижение в КМ общего количества клеток: КМ становится опустошенным, и для исследования его клеток требовалось собирать КМ из 2–3 трубчатых костей.

На отдаленных сроках периода декомпенсации (7,0–9,5 мес.) доля живых клеток в КМ мышей с СД2 существенно снижалась и достигала 30,4%, а клетки в состоянии некроза, апонекроза и апоптоза суммарно составляли 69,6%, причем наибольший процент поврежденных составляли клетки в состоянии апонекроза (44,7%). Было отмечено также, что при СД2 даже на отдаленных сроках развития стадии декомпенсации у отдельных животных в КМ определялся высокий процент живых клеток на фоне снижения общего количества клеток при выделении их из трубчатых костей (т. е. кости содержали минимальное количество клеточного материала).

Таблица 3

Результаты динамического исследования состояния клеток крови (лейкоциты) у мышей линий db/+m (контроль) и db/db (модель СД2)

Results of dynamic study of blood cells (white blood cells) in db/+m (control) and db/db (T2DM model) mice

Исследуемые показатели	db/+m	db/db (СД2)		
	2–4 мес.	1,5–2 мес. (стадия адаптации)	2,5–4,5 мес. (стадия прогрессирующей дезадаптации)	5,0–6,5 мес. (стадия декомпенсации)
WBC, 10 ⁹ /л	9,92	5,22	4,37	3,32
Neu, %	11,2	15,95	39,83	81,9
Lymph, %	87,75	81,17	56,1	9,54
Mono, %	0,65	1,22	2,3	6,14
Eosi, %	0,3	1,57	1,67	2,33
Baso, %	0,1	0,075	0,1	0,11
Neu/Lymph	0,13	0,20	0,71	8,58

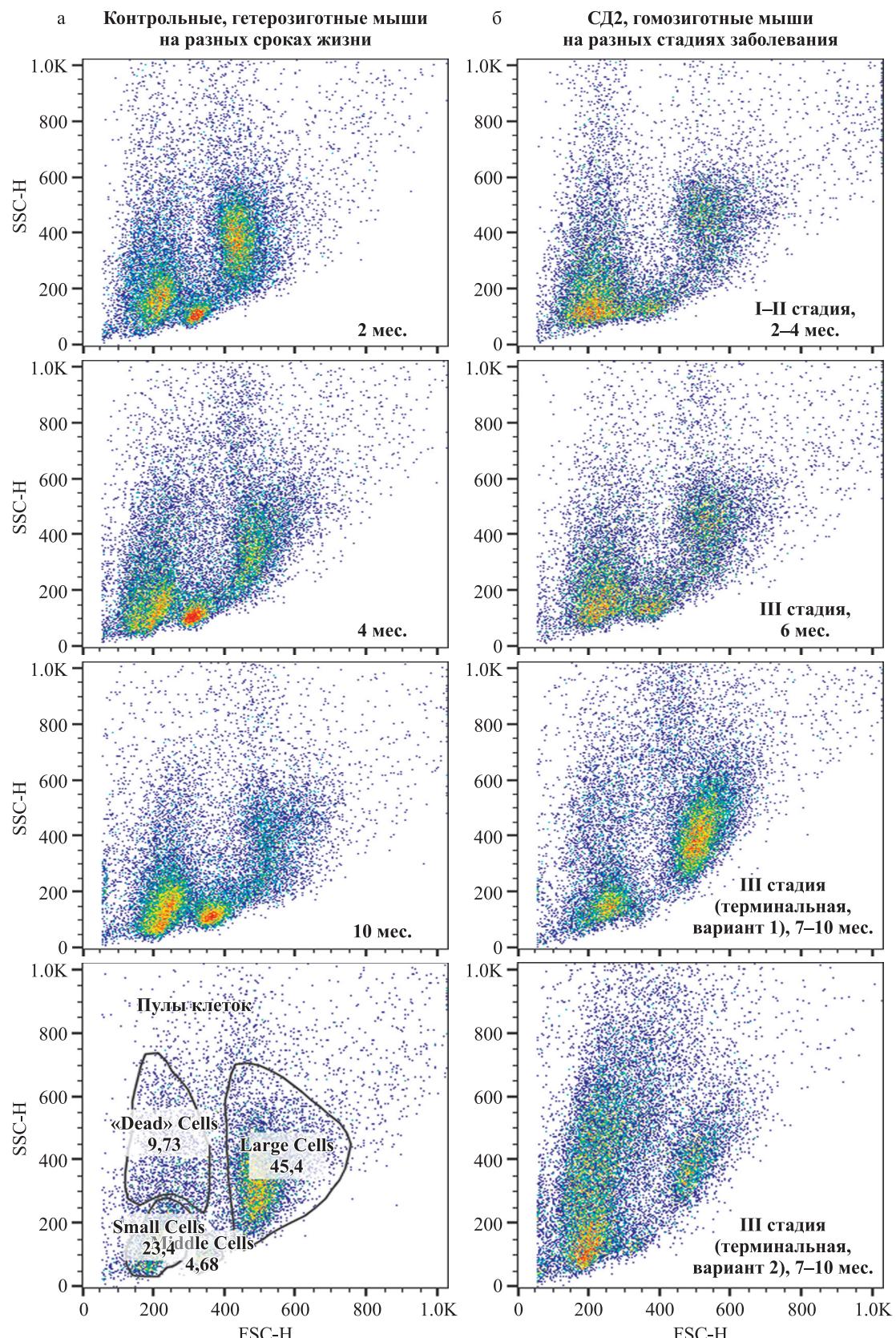


Рис. 2. Распределение клеток КМ по размеру и фактуре в проходящем (FSC) и отраженном (SSC) свете у контрольных мышей (а) и мышей с СД2 (б) на разных сроках жизни (стадиях заболевания). Внизу слева показано распределение ККМ по популяциям у контрольных мышей: Small cells (мелкие), Middle cells (средние), Large cells (крупные), Dead cells (гибнущие)

Fig. 2. Distribution of BM cells by size and texture in transmitted (FSC) and reflected (SSC) light in control mice (a) and mice with T2DM (б) at different life stages (disease stages). Bottom left shows the distribution of BM cells by population in control mice: small cells, middle cells, large cells, dead cells

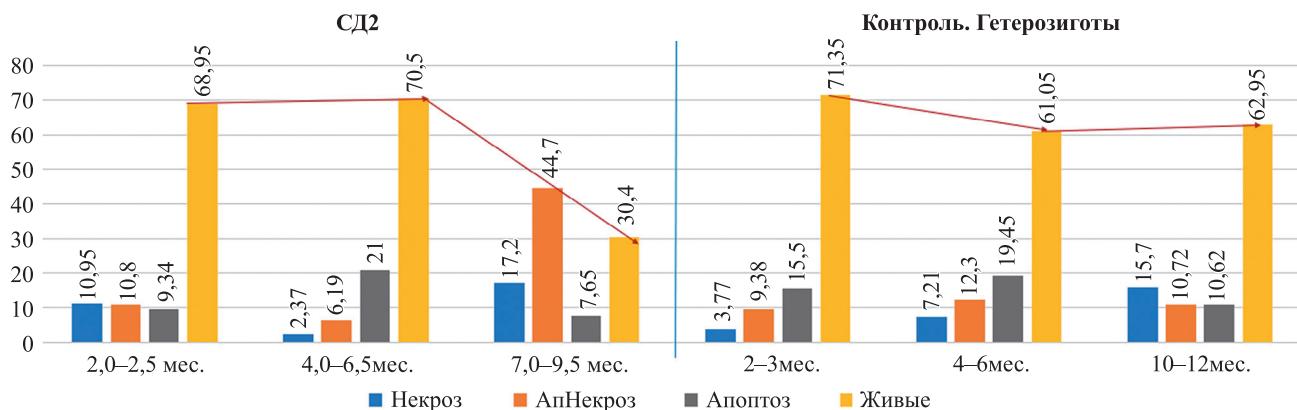


Рис. 3. Динамика изменения состояния клеток костного мозга при развитии СД 2-го типа (в %)

Fig. 3. Dynamics of changes in the state of bone marrow cells during the development of type 2 diabetes (in %)

Таким образом, при СД2 по мере прогрессирования метаболических нарушений и снижения эффективности ОВП в КМ также неуклонно нарастает угнетение процессов кроветворения, а также усиливаются процессы клеточного некроза, апонекроза и апоптоза, которые ослабляют регуляторную роль КМ и создают условия для развития в организме осложнений (мацерация кожи) и состояния необратимости. Однако важно подчеркнуть, что даже на стадии клинической декомпенсации, на раннем ее этапе, а у отдельных животных и на терминальном этапе, пул клеток КМ истощен, но не поврежден необратимо, свидетельствуя, по нашему мнению, о сохранности регуляторного и регенерационного потенциала КМ в организме.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема влияния клинических проявлений СД и тяжести развивающихся нарушений тканевого метаболизма на состояние клеток крови и КМ, особенно на поздних стадиях заболевания, остается недостаточно изученной. Между тем результативность терапии, и прежде всего трансплантационными методами (трансплантация островковых клеток или трансплантация поджелудочной железы), применяемыми на поздних стадиях заболевания, в значительной степени определяется сохранностью систем, поддерживающих состояние гомеостаза в организме. К ним в первую очередь относится КМ, который, как известно, является не только центральным органом иммуногенеза, но и главным регулятором восстановительной регенерации в организме [13]. В связи с этим нами была поставлена задача изучить в эксперименте влияние прогрессирующего нарушения углеводного и тканевого метаболизма при СД на динамику изменений в состоянии клеток крови и КМ. Для изучения этой проблемы была использована генетическая модель СД2 на мутантных мышах db/db ($n = 30$). Контролем служили здоровые мыши той

же линии (db/+m) ($n = 10$) и мыши линии B10 ($n = 5$). У всех этих мышей в течение 6,0–6,5 мес. от момента рождения контролировали в динамике лабораторно-клинические показатели (глюкоза в крови, содержание HbA1c, масса тела и др.), а также состояние ОВП (по уровню микроциркуляции в тканях, амплитудам активности коферментов – НАДН, ФАД и значениям ПОМ – показатель окислительного метаболизма) с помощью аппарата «Лазма-СТ» [17]. Развитие СД2 характеризовалось прогрессирующим повышением гипергликемии и глюкозотоксичности (повышение HbA1c) до конца срока исследования метаболизма (табл. 1). В динамике изменения массы тела было выявлено 2 фазы: избыточное нарастание массы тела в течение 4 мес. и последующее резкое снижение ее к 5,0–6,5 мес. на фоне сохраняющейся гипергликемии и высокого уровня HbA1c. Этот факт указывал на развитие глубоких нарушений метаболизма и необходимость осуществления динамического контроля метаболизма. Контроль за состоянием ОВП в тканях мышей db/db позволил выявить 3 стадии прогрессирующего развития СД2 (рис. 1), которые характеризовались нарастанием во времени тяжести нарушения всех исследуемых показателей: I – стадия адаптации (до 2 мес.); II – стадия прогрессирующей дезадаптации (2,5–4,5 мес.) и III – стадия клинической декомпенсации (с 5–6,5 мес. до гибели животных), на которой уже проявлялись сосудистые осложнения (у 30% мышей мацерация кожи). Далее для решения поставленной задачи на трех указанных стадиях нами было выполнено пилотное исследование состояния клеток крови и КМ. Установлено, что на I стадии на фоне гипергликемии и повышения HbA1c количество эритроцитов (RBC), Hb (HGB) и лейкоцитов (WBC) становилось отчетливо сниженным и сохранялось до конца наблюдения (табл. 2). Этот факт можно объяснить тем, что гликарирование белковых мембран эритроцитов и других клеток крови ведет к снижению их отрицательного мембранныго потенциала,

вследствие чего развивается ускоренное старение и сокращение срока жизни клеток крови [15]. Кроме того, снижение мембранных потенциала клеток крови при гипергликемии способствует повышению микровязкости, агрегации или адгезии этих клеток, что сначала снижает их выход из КМ, а затем продукцию этих клеток в КМ [16]. В клинике снижение эритроцитов крови у больных с СД2 отмечают при длительных сроках гипергликемии [17] и уже при наличии микрососудистых осложнений [18]. Полагают также, что снижение уровня эритроцитов может быть следствием дефицита выработки эритропоэтина у больных с диабетической нефропатией или результатом резистентности к этому гормону, а также следствием деструкции эритроцитов, развивающейся при макро- и микроangiопатиях на длительных сроках течения СД2 [19]. Мы, однако, полагаем, что в наших опытах снижение количества эритроцитов и лейкоцитов в крови уже на I стадии развития СД2 использованной модели может быть связано со снижением мембранных потенциала клеток в результате раннего и ускоренного гликовации мембранных белков этих клеток, обусловленного генетическими особенностями мышей db/db. На II стадии развития СД2 сохраняющееся снижение клеток крови может быть обусловлено всеми вышеуказанными факторами, а также происходящим повышением массы тела. Развитие тучности, как известно, сопровождается состоянием хронического воспаления и высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, которые, длительно воздействуя на гемопоэтическую систему и ниши костного мозга, угнетают процессы кроветворения в них [6]. Справедливость такого мнения подтверждается нашими данными о повышении процентного содержания нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и снижении лимфоцитов в крови (табл. 3). Повышение отношения нейтрофилы/лимфоциты свидетельствует об активации системной воспалительной реакции в организме [20, 21] и даже служит в клинике предиктором ухудшения прогноза при развитии диабетической нефропатии [22, 23] и диабетических язв на ногах [24]. Цитометрическое исследование состояния клеток КМ, тем не менее, показало, что на I, II и даже на ранних сроках III стадии СД2 (5–6 мес.) в КМ сохраняется высокий процент (около 70%) живых клеток. В то же время уже на ранних сроках III стадии всегда отмечается существенное снижение общего количества клеток в пункте КМ. На отдаленных сроках прогрессирующего развития III стадии СД2 (7,0–9,5 мес.) также всегда отмечается выраженное снижение общего количества клеток в пункте КМ, часто отмечается выраженное снижение пула живых клеток (до 30,4%) и высокий процент поврежденных клеток (до 69,6%); однако на поздних сроках III стадии СД2 также возможно сохранение у части животных высокого процента

живых клеток. Эти данные позволяют признать, что при СД2 даже на стадии декомпенсации клинических и метаболических показателей (как на ранних, так и на поздних сроках) остаются животные, клетки КМ которых сохраняют резистентность к повреждающему воздействию и гипергликемии и развивающейся гипоксии. Очевидно, высокий процент содержания живых клеток в КМ животных на терминальной стадии СД2 указывает на способность их участвовать в регуляции и поддержании гомеостаза в организме, а выявление их в КМ на стадии декомпенсации позволяет прогнозировать более высокую результативность проведения им лечебных мероприятий. Аналогичное мнение выражено в статье S.V. Gautier et al. (2015) [30], которые считают целесообразным прогнозировать результативность операций по трансплантации органов (печени) по предварительному измерению в периферической крови содержания CD34+-клеток КМ, уровень которых в крови характеризует регенерационный потенциал клеток всех тканей организма [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При прогрессирующем развитии СД2 у мышей линии db/db выявляются 3 стадии, которые различаются по степени повышения тяжести нарушения ОВП и метаболических показателей: I – на сроке жизни 1–2 мес. – стадия адаптации; II – на сроке 2,5–4,5 мес. – стадия прогрессирующей дезадаптации; III – на сроке с 5,0–6,5 мес. и до гибели животного – стадия декомпенсации.
2. Прогрессирующее развитие СД2 происходит на фоне усиливающейся гипергликемии, увеличения содержания HbA1c в эритроцитах, повышения массы тела на I и II стадии и снижения массы тела на III стадии. Эти изменения клинических показателей происходят на фоне постепенного снижения эффективности показателей ОВП (повышение амплитуд коферментов НАДН, ФАД и снижение ПОМ), особенно выраженным на III стадии.
3. При пилотном исследовании состояния клеток крови у мышей с СД2 уже на I стадии отмечается снижение содержания эритроцитов, Нb и лейкоцитов, которое сохраняется на II и III стадии. На II и особенно на III стадии наступает резкое повышение количества тромбоцитов и процентного содержания нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, снижение лимфоцитов, а также повышение процентного отношения нейтрофилы/лимфоциты, которое свидетельствуют о развитии системной воспалительной реакции.
4. В образцах костного мозга мышей с СД2 на I, II и на ранних сроках III стадии (5–6 мес.) в КМ сохраняются исходные значения процентного содержания живых и поврежденных клеток; на поздних сроках III стадии (7,0–9,5 мес.) в КМ часто насту-

пает резкое снижение процентного содержания живых клеток и повышение поврежденных; на всех сроках III стадии диагностируется снижение общего количества клеток в образцах КМ. Сохранение высокого процента живых клеток в КМ на ранних и поздних сроках развития стадии декомпенсации позволяет предполагать у таких животных возможность более высокой результативности применения лечебных мероприятий.

5. Индивидуальная оценка состояния клеток крови и КМ при прогрессирующем развитии СД2 может оказаться полезной для прогностических целей.

Работа частично выполнена в рамках государственного задания по теме: «Оценка адаптивных реакций организма на действие физико-химических и экологических факторов среды» (№ FGFU-2022-0010).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov; 157: 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Henning RJ. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018 Nov; 14 (6): 491–509. doi: 10.2217/fca-2018-0045.
3. Hosseini MS, Rostami Z, Saadat A, Saadatmand SM, Naemi E. Anemia and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrourol Mon.* 2014 Jul 5; 6 (4): e19976. doi: 10.5812/numonthly.19976.
4. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whitlatch HB, Smith RJ. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia.* 2012 Jan; 55 (1): 226–235. doi: 10.1007/s00125-011-2331-1.
5. Alamri BN, Bahabri A, Aldereihim AA, Alabduljabbar M, Alsubaie MM, Alnaqeb D et al. Hyperglycemia effect on red cells indices. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Mar; 23 (5): 2139–2150. doi: 10.26355/eurrev_201903_17259.
6. Benites BD, Gilli SC, Saad ST. Obesity and inflammation and the effect on the hematopoietic system. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014 Mar; 36 (2): 147–151. doi: 10.5581/1516-8484.20140032.
7. Luo XM, Yan C, Zhang YJ, Meng LJ, Lu GT, Yin JM, Feng YM. Diabetic Bone Marrow Cell injection accelerated acute pancreatitis progression. *J Immunol Res.* 2021 Aug 21; 2021: 5123823. doi: 10.1155/2021/5123823.
8. Kojima H, Kim J, Chan L. Emerging roles of hematopoietic cells in the pathobiology of diabetic complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Apr; 25 (4): 178–187. doi: 10.1016/j.tem.2014.01.002.
9. Xie D, Zhao X, Chen M. Prevention and treatment strategies for type 2 diabetes based on regulating intestinal flora. *Biosci Trends.* 2021 Nov 21; 15 (5): 313–320. doi: 10.5582/bst.2021.01275.
10. Wu J, Yang K, Fan H, Wei M, Xiong Q. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 May 9; 14: 1114424. doi: 10.3389/fendo.2023.1114424.
11. Ruze R, Liu T, Zou X, Chen JSY, Xu R, Yin X, Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 21; 14: 1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
12. Szerafin L, Jakó J. Haematological aspects of the gut flora. *Orv Hetil.* 2019 May; 160 (20): 774–779. doi: 10.1556/650.2019.31403.
13. Бабаева АГ, Тищевская НВ, Геворкян НМ. О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах. М.: Изд-во НИИ морфологии человека РАН, 2016; 272. Babayeva AG, Tishevskaya NV, Gevorkyan NM. O morfogeneticheskikh svoystvakh RNK limfoidnykh i stvolovykh kletok pri vosstanovitel'nykh protsessakh. M.: Izd-vo NII morfologii cheloveka RAN, 2016; 272.
14. Izadi M, Nejad ASH, Moazzenchi M, Masoumi S, Rabbanii A, Kompani F et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Jun 20; 13 (1): 264. doi: 10.1186/s13287-022-02941-w.
15. Nguyen LT, Hoang DM, Nguyen KT, Bui DM, Nguyen HT, Le HTA et al. Type 2 diabetes mellitus duration and obesity after the efficacy of autologously transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells Transl Med.* 2021 Sep; 10 (9): 1266–1278. doi: 10.1002/sctm.20-0506.
16. Zhu Yu, Jia Y, Wang Y, Xu J, Chai Y. Impaired Bone Regenerative Effect of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells in type 1 Diabetes. *Stem Cells Transl Med.* 2019 Jun; 8 (6): 593–605. doi: 10.1002/sctm.18-0199.
17. Степанова ОИ, Клесов РА, Семенов ХХ, Помыткин ИА, Онищенко НА, Каркищенко ВН. Способ неинвазивного изучения тканевых нарушений при сахарном диабете 2-го типа у мышей db/db с помощью лазерной допплеровской флуориметрии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67 (2): 118–129. Stepanova OI, Klesov RA, Semenov KhKh, Pomytkin IA, Onishchenko NA, Karkischenko VN. A method for noninvasive studying tissue disorders in type 2 diabetes mellitus in db/db mice using laser Doppler flowmetry. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal.* 2023; 67 (2): 118–129. doi: 10.25557/0031-2991.2023.02.118-129.
18. Amend SR, Valkenburg KC, Pienta KJ. Murine Hind Limb Long Bone Dissection and Bone Marrow Isolation. *J Vis Exp.* 2016 Apr 14; (110): 53936. doi: 10.3791/53936. PMID: 27168390; PMCID: PMC4941920.

19. Kimura T, Kaneto H, Kanda-Kimura Y, Shimoda M, Kamei S, Anno T et al. Seven-year observational study on the association between glycemic control and the new onset of macroangiopathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Intern J Med.* 2016; 55: 1419–1424. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.4952>.
20. Mazzanti L, Faloria E, Rabini RA, Staffolani R, Kantar A, Fiorini R et al. Diabetes mellitus induces red blood cell plasma membrane alterations possibly affecting the aging process. *Clin Biochem.* 1992 Feb; 25 (1): 41–46. doi: 10.1016/0009-9120(92)80044-h.
21. Nada AM. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Oct 30; 8: 525–533. doi: 10.2147/DMSO.S85318.
22. Verma M, Paneri S, Badi P, Raman PG. Effect of increasing duration of diabetes mellitus type 2 on glycated hemoglobin sensitivity. *Indian J Clin Biochem.* 2006 Mar; 21 (1): 142–146. doi: 10.1007/BF02913083.
23. Wang ZS, Song ZC, Bai JH, Li F, Wu T, Qi J, Hu J. Red blood cell count as an indicator of microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9: 237–243. doi: 10.2147/VHRM.S43211.
24. Kimura T, Kaneto H, Kanda-Kimura Y, Shimoda M, Kamei S, Anno T et al. Seven-year observational study on the association between glycemic control and the new onset of macroangiopathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Intern Med.* 2016; 55 (11): 1419–1424. doi: 10.2169/internalmedicine.55.4952.
25. Sharif-Askari FS, Sharif-Askari NS, Guella A, Alabdel-lah A, Al Sheleh HB, AlRawi AMH et al. Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Urine IL-8 Levels Predict the Type of Bacterial Urinary Tract Infection in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Infect Drug Resist.* 2020 Jun 2; 13: 1961–1970. doi: 10.2147/IDR.S251966.
26. He J, Bian X, Song C, Zhang R, Yuan S, Yin D, Dou K. High neutrophil to lymphocyte ratio with type 2 diabetes mellitus predicts poor prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a large-scale cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Aug 13; 21 (1): 156. doi: 10.1186/s12933-022-01583-9.
27. He X, Qi S, Zhang X, Pan J. The relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic retinopathy in adults from the United States: results from the National Health and nutrition examination survey. *BMC Ophthalmol.* 2022 Aug 17; 22 (1): 346. doi: 10.1186/s12886-022-02571-z.
28. Darwish NM, Elnahas YM, AlQahtany FS. Diabetes induced renal complications by leukocyte activation of nuclear factor κ -B and its regulated genes expression. *Saudi J Biol Sci.* 2021 Jan; 28 (1): 541–549. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.039.
29. Arican G, Kahraman HÇ, Özmeriç A, İltar S, Alemdaroğlu KB. Monitoring the Prognosis of Diabetic Foot Ulcers: Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution. *Width Int J Low Extrem Wounds.* 2020 Dec; 19 (4): 369–376. doi: 10.1177/1534734620904819.
30. Gautier SV, Shevchenko OP, Tsirulnikova OM, Kurabekova RM, Lugovskaya SA, Naumova EV et al. The hematopoietic stem cell number in the peripheral blood of pediatric recipients correlates with the outcome after living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015 Aug; 19 (5): 531–537. doi: 10.1111/petr.12482.
31. Bichari C, Anand L, Rooge S, Kumar D, Saxena P, Shubham S et al. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology.* 2016 Oct; 64 (4): 1273–1288. doi: 10.1002/hep.28754.

Статья поступила в редакцию 25.04.2024 г.

The article was submitted to the journal on 25.04.2024

ГАЛЕКТИН-3 У РЕЦИПИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ: АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ

Д.А. Великий¹, С.О. Шарапченко¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, Е.С. Столяревич¹, Д.А. Сайдулаев¹, М.А. Особливая¹, А.А. Мамедова¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

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

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

Одной из актуальных задач современной трансплантологии остается поиск методов малоинвазивной диагностики осложнений, возникающих у реципиентов после трансплантации солидных органов. Профилактический фактор галектин-3 относится к числу потенциальных индикаторов таких осложнений. Предполагается возможность его участия в процессах регуляции при физиологических и патологических состояниях, особое значение галектин-3 имеет при развитии заболеваний, связанных с хроническим воспалением и фиброзом. **Цель:** оценка прогностической значимости галектина-3, определяемого в сыворотке крови реципиентов, при патологии трансплантированной почки. **Материалы и методы.** В исследование включены 138 реципиентов почки в возрасте от 5 до 68 лет и группа здоровых лиц ($n = 11$). Определение уровня галектина-3 осуществлялось в сыворотке крови реципиентов иммуноферментным методом. **Результаты.** Среди реципиентов почки у 91 пациента была выявлена дисфункция трансплантированной почки по лабораторным и клиническим данным, что послужило показанием к выполнению биопсии трансплантата с морфологическим исследованием образцов. У реципиентов почки уровень галектина-3 достоверно отличался и был выше, чем у здоровых лиц, $p = 0,017$; не коррелировал с большинством параметров анализа крови, однако имела место обратная корреляция с СКФ трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$). Уровень галектина-3 не зависел от концентрации таクロлима в крови реципиентов. У реципиентов почки с дисфункцией трансплантата при сравнении с реципиентами без таковой имели место значимо более высокие уровни галектина-3 ($p = 0,0003$). Сравнительный анализ достоверно показал более высокие уровни галектина-3 у реципиентов с ACR ($p = 0,005$), AMR ($p = 0,016$) и CNI-нефротоксичностью ($p = 0,006$) в сравнении с реципиентами без дисфункции. Отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с признаками нефротоксичности ингибиторов кальцинеурина по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии ($p = 0,08$). У реципиентов почки с уровнем галектина-3, превышающим рассчитанное пороговое значение 7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе в 2,89 раза выше по сравнению с остальными реципиентами почки ($RR = 2,89 \pm 0,46$ [95% ДИ 1,17–7,11]) при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1% теста. **Заключение.** Пороговый уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки может рассматриваться в качестве прогностического индикатора в отношении развития неблагоприятного исхода состояния трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в заместительной почечной терапии).

Ключевые слова: галектин-3, трансплантация почки, патология трансплантата, неинвазивная диагностика.

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

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

GALECTIN-3 IN RECIPIENTS WITH KIDNEY GRAFT DYSFUNCTION: ANALYSIS OF PREDICTIVE SIGNIFICANCE

D.A. Velikiy¹, S.O. Sharapchenko¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, E.S. Stolyarevich¹, D.A. Saydulaev¹, M.A. Osoblivaya¹, A.A. Mamedova¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

One of the most pressing issues in contemporary transplantology is the ongoing search for less invasive methods that would identify potential complications that recipients of solid organ transplants may encounter. Profibrogenic factor galectin-3 (Gal-3) is a potential marker of such complications. It is presumed that it may be involved in regulatory processes in both physiological and pathological conditions; Gal-3 is of particular importance in diseases associated with chronic inflammation and fibrosis. **Objective:** to assess the predictive significance of Gal-3, determined in the recipients' serum, in the pathology of a transplanted kidney. **Materials and methods.** The study included 138 kidney recipients aged from 5 to 68 years and a group of healthy individuals (n = 11). Recipients' serum Gal-3 levels were measured by immunoenzymatic method. **Results.** Among the kidney recipients, 91 patients had kidney graft dysfunction according to laboratory and clinical data, which served as an indication to perform a graft biopsy with morphologic examination of the samples. In kidney recipients, Gal-3 levels were significantly different and higher than in healthy individuals, $p = 0.017$; it did not correlate with most blood test parameters, but there was an inverse correlation with graft glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0.174$; $p = 0.043$). Recipients' Gal-3 levels were independent of their tacrolimus blood levels. Kidney recipients with graft dysfunction had considerably higher Gal-3 levels ($p = 0.0003$) compared to those without. Comparative analysis significantly showed higher Gal-3 concentrations in recipients with acute cellular rejection (ACR, $p = 0.005$), antibody-mediated rejection (AMR, $p = 0.016$) and calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity ($p = 0.006$) compared to recipients without dysfunction. Recipients with signs of CNI nephrotoxicity tended to have higher Gal-3 levels when compared to recipients with graft dysfunction of other etiology ($p = 0.08$). Kidney recipients with Gal-3 levels above the calculated threshold value of 7.63 ng/mL had a 2.89-fold higher risk of developing chronic graft dysfunction and/or requiring hemodialysis compared with the rest of the kidney recipients ($RR = 2.89 \pm 0.46$ [95% CI 1.17–7.11]), with 76.2% sensitivity and 56.1% specificity of the test. **Conclusion.** The threshold serum Gal-3 level in kidney recipients can be considered a predictor of an unfavorable graft outcome (chronic graft dysfunction and/or a need for renal replacement therapy).

Keywords: galectin-3, kidney transplantation, graft disease, non-invasive diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – необратимое и прогрессирующее заболевание, приводящее к развитию терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, которые являются причиной значительной смертности населения [1]. Пациентам с терминальной стадией ХБП требуется заместительная почечная терапия посредством гемодиализа, перitoneального диализа или трансплантации почки. Несмотря на то что уровень смертности среди диализных пациентов за последние десятилетия снизился [2, 3], он по-прежнему остается более высоким по сравнению с общей популяцией [4]. Трансплантация почки (ТП) является наиболее предпочтительным методом лечения пациентов с терминальной стадией ХБП, поскольку позволяет достичь более высокого уровня выживаемости и качества жизни, а также снизить количество сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, трансплантация

почки имеет более низкую стоимость, чем проведение процедур диализа [5–7].

В настоящее время диагностика и верификация посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки проводится с помощью функциональной биопсии трансплантата. Показанием к проведению внеплановой биопсии являются клинические проявления уже развившейся дисфункции нефротрансплантата вследствие иммунного или иного повреждения. Кроме того, существует риск забора для исследования неинформативного участка ткани трансплантированной почки. Очевидно, что своевременная коррекция иммуносупрессивной терапии, позволяющая предотвратить развитие или снизить выраженность дисфункции нефротрансплантата, возможна при ранней малоинвазивной диагностике.

В связи с этим последние годы активно ведутся исследования в области поиска персонифицированных методов малоинвазивной диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде на основе анализа уровней молекулярных и генетических био-

маркеров, а также их сочетаний [8]. Малоинвазивная технология количественной оценки биомаркеров основана на измерении их концентрации в крови и других биологических средах. К числу таких биомаркеров относится профиброгенный фактор галектин-3, оказывающий множественные эффекты при физиологических и патологических процессах. Галектин-3 является β -галактозидсвязывающим белком с уникальной структурой полипептидных доменов, позволяющей взаимодействовать с белками углевод-зависимым и независимым способами.

Галектин-3 стимулирует хемотаксис макрофагов и моноцитов, адгезию нейтрофилов и активацию провоспалительных факторов. Была показана роль галектина-3 при хронических воспалительных заболеваниях и фиброзировании тканей [9]. Имеются данные о связи изменения уровня галектина-3 в крови реципиентов солидных органов: сердца и легких [10, 11], печени [12], почек [13], с развитием посттрансплантационных осложнений. Оценка концентрации галектина-3 в крови реципиентов может быть полезна для совершенствования методов ранней диагностики патологии трансплантата.

Целью настоящей работы стала оценка прогностической значимости уровня галектина-3, определяемого в сыворотке крови реципиентов при патологии трансплантированной почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 138 взрослых реципиентов почки, которым в период с 1999-го по 2022 год в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была выполнена аллотрансплантация от родственного (РАТП) или посмертного (АТТП) донора. В число отобранных реципиентов вошли: 91 – с признаками дисфункции трансплантата, потребовавшими проведения внеплановой функциональной биопсии; 47 – без признаков дисфункции трансплантата. Критериями развития дисфункции считались: рост уровня креатинина и мочевины, протеинурия. Группу сравнения составили 11 здоровых лиц, отобранных случайным образом и существенно не отличающихся по возрасту и гендерной принадлежности от реципиентов почки. На основании протокола ведения пациентов в НМИЦ ТИО и Национальных клинических рекомендаций Российского трансплантологического общества все реципиенты после ТП проходили плановые обследования, включавшие клиническую оценку состояния, общий и биохимический анализы крови и мочи, определение концентрации таクロлимуса в крови, биопсию трансплантата, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Определение концентрации галектина-3 проводилось в сыворотке венозной крови. Для этого образцы крови, собранные в одноразовые пробирки, центрифугировали, после чего сыворотку замораживали и

хранили при -20°C . Измерение концентрации галектина-3 осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием специфического набора реагентов (Human Galectin-3 ELISA Kit, RayBio[®], USA) в соответствии с инструкцией. Забор образцов крови для анализа уровня галектина-3 производили в день взятия биопсии и других рутинных лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи).

Все реципиенты почки получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую комбинацию ингибиторов кальциневрина (таクロлимус, реже циклоспорин) в сочетании с миофенолатами и кортикостероидами, а также дополнительную медикаментозную терапию по показаниям.

Показанием к проведению функциональной биопсии была дисфункция почечного трансплантата, выражавшаяся в повышении уровня креатинина в крови, как самом по себе, так и в сочетании с протеинурией, а также выраженное снижение СКФ.

Верификация патологии трансплантированной почки осуществлялась на основании данных морфологических исследований биопсийного материала в соответствии с Banff-классификацией. Окрашивание срезов полученных образцов производилось гематоксилином, эозином, трихромом по Массону и периодической кислотой по Шиффу (PAS).

Были выделены следующие варианты патологии: острый канальцевый некроз раннего посттрансплантационного периода (ОКН), острое клеточное отторжение (англ. acute cellular rejection; ACR), активное гуморальное отторжение (англ. antibody mediated rejection, AMR), нефросклероз с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина, не связанный с иммунным ответом (англ. calcineurin inhibitors, CNI-нефросклероз), возвратный гломерулонефрит трансплантата (хронический гломерулонефрит). С учетом результатов морфологического исследования реципиентам проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии.

Критериями неблагоприятного исхода состояния трансплантата считались развитие его хронической дисфункции на фоне неэффективности проводимой терапии либо потребность в заместительной почечной терапии (гемодиализе или перитонеальном дialisе) в совокупности с минимизацией иммуносупрессивной терапии на период ожидания повторной трансплантации.

Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата рассчитан с использованием CKD-EPI-формулы, которая учитывает расу, пол, возраст и уровень креатинина в сыворотке крови.

Для сравнительного анализа независимых переменных применялись методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни и корреляция

Спирмена. Групповые различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Прогностическая значимость уровня галектина-3 оценивалась с помощью ROC-анализа. Оптимальный пороговый уровень для прогноза высокого риска негативного исхода ТП определен с помощью индекса Юдена. Оценивались основные диагностические характеристики теста: относительный риск RR, границы доверительного интервала 95% ДИ, чувствительность Se, специфичность Sp. Для статистической обработки полученных данных применялся пакет программ «Statistica» v.13.0, StatSoftInc (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 138 реципиентов почки в возрасте от 5 до 68 лет, среди которых число мужчин – 68 (49,3%) – и женщин – 70 (50,7%) – значимо не различалось.

Основная доля пациентов (74,7%) перенесли аллотрансплантацию почки от посмертного донора (АТТП), остальные 25,3% – от живого родственного (РАТП). Срок наблюдения реципиентов составлял от 2 до 4748 суток (медиана – 325 суток); 75% пациентов обследованы в отдаленные сроки (более 1 месяца с момента трансплантации). Основные характеристики группы реципиентов представлены в табл. 1.

Концентрация галектина-3 в сыворотке крови лиц, вошедших в исследование, варьировала в широких пределах – 5,8 [1,9; 17,8] нг/мл, достоверно не различалась у мужчин и женщин ($p = 0,77$), не коррелировала с возрастом ($r = -0,15$; $p = 0,14$).

Уровень галектина-3 у реципиентов почки достоверно отличался и был выше, чем у здоровых лиц,

$p = 0,017$. Сравнительный анализ концентрации галектина-3 у реципиентов родственной почки и почки от посмертного донора не выявил значимых различий ($p = 0,083$).

Отсутствовала значимая корреляция уровня галектина-3 со сроком (сутки), прошедшим с момента трансплантации ($r = 0,125$; $p = 0,24$); не было выявлено значимых различий концентрации галектина-3 у реципиентов почки в ранние (менее 30 суток) и отдаленные (более 30 суток) сроки после трансплантации ($p = 0,57$).

Изучена связь концентрации галектина-3 с основными показателями общего и биохимического анализа крови и мочи (табл. 2).

Корреляционный анализ показал отсутствие связи уровня галектина-3 с большинством параметров анализа крови, однако имела место прямая корреляция с уровнем креатинина ($r = 0,179$; $p = 0,039$) и обратная корреляция со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$). Уровень галектина-3 не зависел от концентрации такролимуса в крови реципиентов.

Оценка связи содержания галектина-3 в сыворотке крови с показателями анализа мочи показала значимую прямую корреляцию с содержанием эритроцитов ($r = 0,176$; $p = 0,048$).

Из всех 138 включенных в исследование реципиентов на основании лабораторных и клинических данных 91 пациент был отнесен к группе «с дисфункцией трансплантата» и 47 обозначены как реципиенты «с нормальной функцией». Сравнительный анализ значений лабораторных показателей у реци-

Таблица 1

Основные характеристики реципиентов почки и здоровых лиц, вошедших в исследование

Basic characteristics of kidney recipients and healthy subjects included in the study

Параметр		Реципиенты почки	Здоровые лица
Количество, <i>n</i>		138	11
Пол, <i>n</i> (%)	мужской	68 (49,3%)	6 (55%)
	женский	70 (50,7%)	5 (45%)
Возраст, лет		диапазон значений медиана [интерквартильный размах]	от 5 до 68 37 [26; 48]
Вид трансплантации, <i>n</i> (%)	от трупного донора (АТТП)	101 (73%)	–
	от родственного донора (РАТП)	37 (27%)	
Функция трансплантата, <i>n</i> (%)	нормальная функция	47 (34%)	–
	признаки дисфункции	91 (66%)	
Длительность наблюдения, сут		диапазон значений медиана [интерквартильный размах]	от 2 до 4748 325 [39; 1448]
Срок после трансплантации, <i>n</i> (%)	ранний (до 1 месяца)	34 (25%)	–
	отдаленный (более 1 месяца)	104 (75%)	
Концентрация галектина-3, нг/мл	медиана [интерквартильный размах]	7,6 [1,9; 24,1]	2,75 [1,64; 3,11]

пиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой показан в табл. 3.

У реципиентов почки с дисфункцией трансплантата при сравнении с реципиентами без таковой имели место значимо более высокие уровни креатинина и мочевины в крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии ($p < 0,00001$). Сравнительный анализ содержания галектина-3 в сыворотке крови в данных группах также показал значимые различия ($p = 0,0003$).

Был проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной природы и без таковой (рис. 1).

Установлено, что у реципиентов с острым клеточным ($n = 29$), активным гуморальным отторжением

Таблица 2

Корреляционный анализ уровня галектина-3 с показателями общего и биохимического анализа крови и мочи реципиентов почки
Correlation of Galectin-3 levels with complete blood count, biochemical tests and urinalysis indicators in kidney recipients

Параметр	Корреляция Спирмена (r)	Уровень значимости (p)
Общий анализ крови		
Гемоглобин (г/л)	$r = -0,023$	$p = 0,870$
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$r = -0,191$	$p = 0,185$
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	$r = -0,164$	$p = 0,249$
Биохимический анализ крови		
Белок общий (г/л)	$r = -0,021$	$p = 0,083$
Креатинин (мкмоль/л)	$r = 0,179$	$p = 0,039$
Мочевина (ммоль/л)	$r = 0,169$	$p = 0,051$
АЛТ (Ед/л)	$r = 0,069$	$p = 0,476$
АСТ (Ед/л)	$r = -1,737$	$p = 0,083$
Специальный анализ		
СКФ ($\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$)	$r = -0,174$	$p = 0,043$
Такролимус (нг/мл)	$r = -0,122$	$p = 0,183$
Анализ мочи		
Эритроциты (в п/зр.)	$r = 0,176$	$p = 0,048$
Лейкоциты (в п/зр.)	$r = 0,132$	$p = 0,139$
Протеинурия (г/л)	$r = 0,002$	$p = 0,982$

($n = 35$) и CNI-нефросклерозом ($n = 10$) уровень галектина-3 достоверно выше, чем у реципиентов с нормальной функцией трансплантата ($p = 0,005$, $p = 0,016$ и $p = 0,006$ соответственно).

Значимых различий уровня галектина-3 при островом канальцевом некрозе ($n = 11$) и возвратном гломерулонефrite ($n = 6$) в сравнении с реципиентами без дисфункции трансплантата не установлено ($p = 0,056$ и $p = 0,083$ соответственно).

При сравнительном анализе уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата в зависимости от природы патологии значимых различий не установлено, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов. Однако отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии (рис. 2).

При этом в уровне классических параметров функции почек (креатинин, мочевина, протеинурия и СКФ) тенденции к различию у реципиентов с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии не наблюдалось (табл. 4).

Среди реципиентов почки, у которых была верифицирована дисфункция трансплантата, у 21 пациента на длительных сроках наблюдения (13,6 [1,2; 48,3] мес.) отмечено развитие неблагоприятного исхода состояния трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе), у 57 пациентов функция трансплантата была сохранена.

Проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки и СКФ, определенных за полгода (5,4 [1,8; 8,3] мес.) до наступления неблагоприятного исхода состояния трансплантата, с таковыми показателями у пациентов с сохранной функцией трансплантата (рис. 3).

Установлено, что исходный уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки был достоверно выше у пациентов с развившейся хронической дисфункцией трансплантата и/или потребностью в гемодиализе по сравнению с реципиентами без тако-

Таблица 3

Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой

Comparative analysis of laboratory parameters in kidney recipients with and without graft dysfunction

Показатель	Нормальная функция	Дисфункция трансплантата	Уровень значимости
Креатинин, мкмоль/л	85,3 [69,9; 97,83]	214,9 [151,7; 363,8]	$p < 0,00001$
Мочевина, ммоль/л	7,4 [5,9; 8,5]	18,52 [12,8; 26,2]	$p < 0,00001$
Протеинурия, г/л	0,04 [0,03; 0,19]	0,14 [0,04; 0,40]	$p < 0,00001$
СКФ, мл/мин	81,5 [70,23; 102,9]	26,34 [14,3; 43,7]	$p < 0,00001$
Галектин-3, нг/мл	2,3 [0,06; 14,4]	8,75 [3,5; 28,5]	$p = 0,0003$

вых ($p = 0,037$). Исходные показатели СКФ в данных группах реципиентов не отличались.

Оценка прогностической значимости концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов

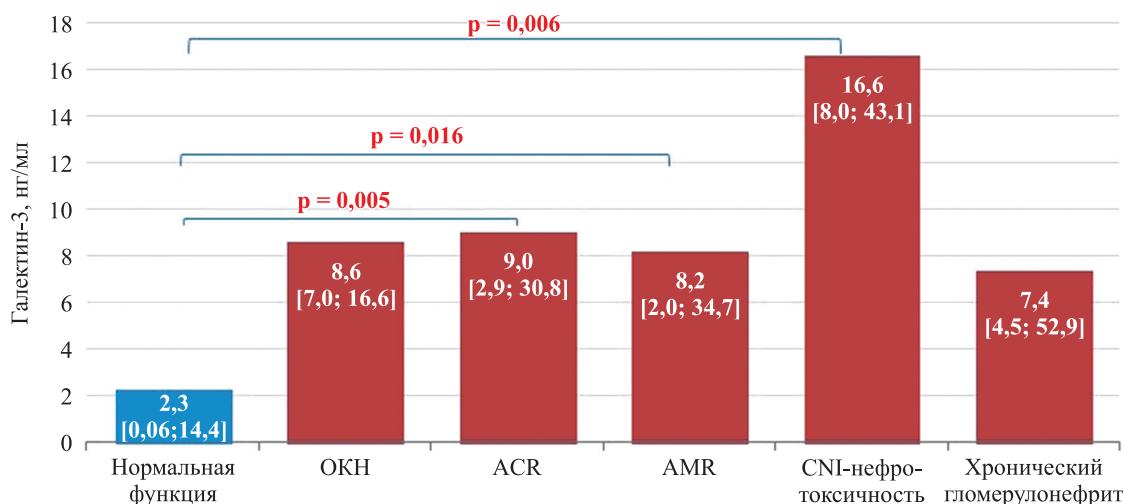


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной природы и без таковой. ОКН – острый канальцевый некроз; АСР – острое клеточное отторжение; АМР – активное гуморальное отторжение; СНИ-нефротоксичность – нефротоксичность ингибиторов кальциневрина

Fig. 1. Comparative analysis of Serum galectin-3 levels in kidney recipients with and without graft dysfunction of various natures. OKH – acute tubular necrosis; ACR – acute cellular rejection; AMR – antibody-mediated rejection; CNI-нефротоксичность – calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity

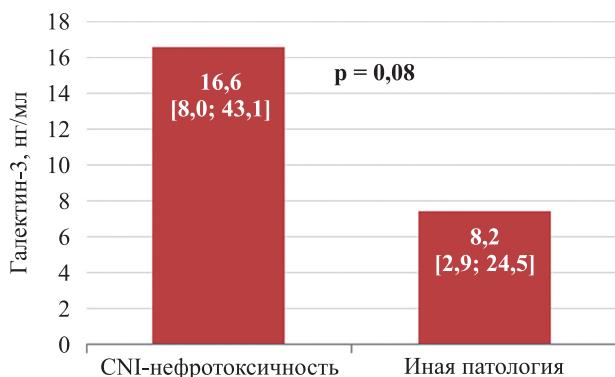


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и иными повреждениями

Fig. 2. Comparative analysis of galectin-3 levels in kidney recipients with signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity and other lesions

почки в отношении развития неблагоприятного исхода после трансплантации представлена на рис. 4.

Площадь под ROC-кривой составила $0,655 \pm 0,069$ [95% ДИ 0,538–0,759] и достоверно ($p = 0,026$) отличалась от величины 0,5.

Пороговая концентрация галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки, значимая для прогнозирования развития неблагоприятного исхода состояния трансплантата, составила 7,63 нг/мл (табл. 5).

Среди 41 реципиента почки с уровнем галектина-3 $>7,63$ нг/мл неблагоприятный исход состояния нефротрансплантата развился у 16 (39%) реципиентов, что достоверно отличается от группы реципиентов с уровнем галектина-3 $\leq 7,63$ нг/мл, в которой неблагоприятный исход был отмечен у 5 (14%) из 37 реципиентов ($p = 0,021$).

Таблица 4

Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов почки с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и иными повреждениями

Comparative analysis of laboratory parameters of renal graft function in kidney recipients with signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity and other lesions

Показатель	СНИ-нефросклероз	Иная патология	Уровень значимости
Креатинин, мкмоль/л	186,6 [142; 259]	212,3 [149,1; 356,4]	$p = 0,56$
Мочевина, ммоль/л	16 [13,1; 20,7]	18,5 [12,5; 27,4]	$p = 0,66$
Протеинурия, г/л	0,08 [0,04; 0,34]	0,14 [0,04; 0,40]	$p = 0,53$
СКФ, мл/мин	31,4 [15,1; 38,7]	26,3 [14,3; 44,7]	$p = 0,88$

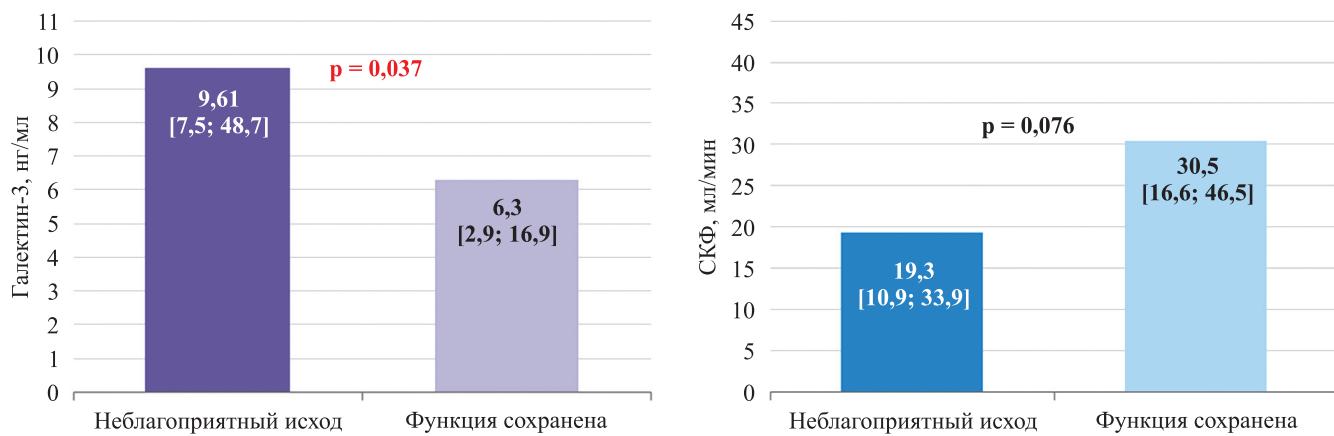


Рис. 3. Сравнительный анализ исходного уровня галектина-3 и СКФ у реципиентов почки с развивающимся неблагоприятным исходом состояния трансплантата и без такового

Fig. 3. Comparative analysis of baseline galectin-3 and GFR levels in kidney recipients with and without unfavorable graft outcome

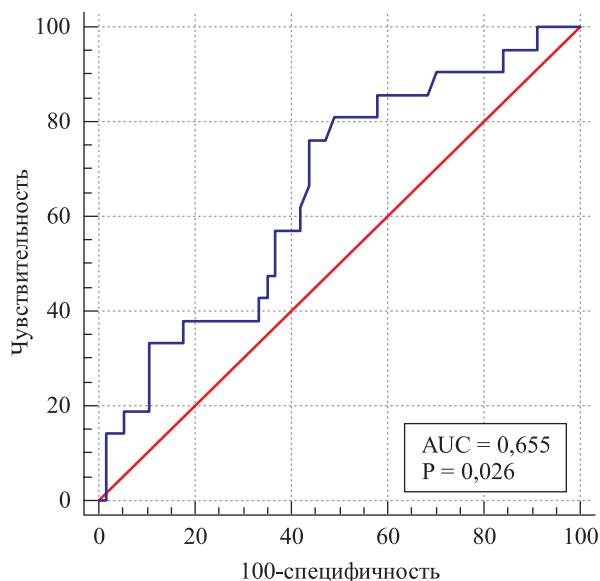


Рис. 4. ROC-кривая концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с развивающимся неблагоприятным исходом состояния трансплантата

Fig. 4. ROC curve of serum galectin-3 levels in kidney recipients with unfavorable graft outcome

Анализ прогностических характеристик определения уровня галектина-3 в отношении исхода состояния трансплантата у реципиентов почки показал, что у реципиентов почки с уровнем галектина-3, превышающим пороговое значение 7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе в 2,89 раза выше по сравнению с остальными реципиентами почки с дисфункцией трансплантата ($RR = 2,89 \pm 0,46$ [95% ДИ 1,17–7,11]) при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1% теста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка в последние годы инновационных подходов к диагностике и прогнозированию осложнений, развивающихся после трансплантации солидных органов, стала возможной благодаря активным исследованиям в области биохимии, иммунологии и генетики. Механизмы взаимодействия организма реципиента и донорского органа включают в себя широкий спектр иммунологических реакций, которые могут приводить к отторжению трансплантированного органа [14]. После трансплантации у реципиентов сохраняется вероятность развития острого (клеточного и/или гуморального) и хронического отторжения, которые приводят к ускоренному формированию фиброза трансплантата и его дисфункции [15]. В связи с этим раннее выявление посттрансплантационных осложнений имеет ключевое значение для длительного функционирования трансплантата [16]. Проведение функциональной биопсии трансплантата для верификации патологии трансплантированной почки не всегда является информативным вследствие риска забора участка ткани без морфологических признаков изменений. Кроме того, показанием к проведению биопсии обычно служат лабораторные данные об ухудшении функции почек, которые свидетельствуют уже о длительном патологическом

Таблица 5

Сравнительный анализ исхода состояния нефротрансплантата и концентрации галектина-3

Comparative analysis of kidney graft outcome and galectin-3 levels

Исход	Реципиенты с уровнем галектина-3 >7,63 нг/мл (n = 41)	Реципиенты с уровнем галектина-3 ≤7,63 нг/мл (n = 37)	Достоверность (p)
Неблагоприятный	16 (39%)	5 (14%)	
Благоприятный	25 (61%)	32 (86%)	0,021

процессе в нефротрансплантате [17]. Использование малоинвазивных лабораторных методов диагностики у реципиентов почки должно позволить повысить эффективность выявления патологии трансплантата на ранней стадии развития.

Большое количество исследований показывает, что галектин-3 играет важную роль в развитии различных патологических процессов, среди которых воспаление, инфильтрация иммунными клетками и фиброз [18, 19]. Подтверждением этого тезиса являются результаты исследования Dang et al. на двух группах животных, где было показано, что у мышей с генетическим дефектом галектина-3 в трансплантате почки было меньше повреждений канальцев, умеренный фиброз и более низкая инфильтрация иммунными клетками по сравнению с группой обычных животных, у которых в трансплантате определялись характерные изменения в виде атрофии почечных канальцев, а также усиление экспрессии галектина-3 в тканях и плазме крови [13]. В другой работе было показано, что при моделировании экспериментального гиперальдостеронизма наблюдается увеличение экспрессии галектина-3, связанное с фиброзом и дисфункцией почек, которые предотвращались при фармакологическом ингибиорировании (модифицированный цитрусовый пектин) или генетическом выключении галектина-3 [20].

В нашем исследовании корреляционный анализ показал отсутствие связи уровня галектина-3 с большинством лабораторных параметров анализа крови, что позволяет предположить его независимый диагностический потенциал. При этом была установлена обратная корреляция уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$). Эти данные согласуются с результатами работы M.L. Alam et al., в которой более высокие концентрации галектина-3 были связаны с прогрессированием ХБП и снижением уровня СКФ менее 15 мл/мин [21]. В исследовании B.G. Hsu et al. авторы также установили обратную корреляцию между уровнем галектина-3 в сыворотке крови пациентов с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации. Кроме того, было высказано предположение, что галектин-3 является потенциальным модулятором функции эндотелия и может быть использован в качестве биомаркера для диагностики эндотелиальной дисфункции у пациентов с поражением почек [22].

Среди иммуносупрессивных препаратов, препятствующих развитию реакции отторжения трансплантата, особое место занимают ингибиторы кальциневрина. Внедрение этой группы препаратов в повседневную клиническую практику позволило улучшить показатели выживаемости и качества жизни реципиентов солидных органов. Однако необходимость пожизненного приема ингибиторов кальциневрина приводит к ряду побочных эффектов, среди

которых особое значение у реципиентов трансплантированной почки имеет нефротоксическое действие с развитием CNI-нефросклероза [23]. В настоящей работе не было установлено значимых различий при сравнительном анализе уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата в зависимости от природы патологии, однако отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии ($p = 0,08$), что может быть связано с развитием фиброзирования и функционального ремоделирования трансплантата у этой группы реципиентов почки. В исследовании S.M. Ou et al. было показано, что более высокие уровни галектина-3 в плазме крови пациентов с ХБП были связаны с интерстициальным фиброзом, атрофией канальцев и фиброзом интимы сосудов. При оценке результатов секвенирования РНК авторы показали более высокую экспрессию галектина-3 в образцах биоптатов фиброзированной почки [24].

Для возможности прогнозирования выживаемости нефротрансплантата необходима разработка малоинвазивных методов диагностики с помощью биомаркеров, позволяющих предсказать отдаленный исход трансплантации. В настоящем исследовании была оценена прогностическая значимость концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки в отношении развития неблагоприятного исхода (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе). Установлено, что у реципиентов почки с уровнем галектина-3, превышающим пороговое значение 7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе почти втрое выше по сравнению с остальными реципиентами почки при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1%. Недостаточно высокий показатель специфичности теста, очевидно, объясняется включением в исследуемую группу исключительно реципиентов почки с уже имеющимися признаками дисфункции трансплантата.

Определенный в настоящей работе пороговый уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки может рассматриваться в качестве дополнительного теста, а именно прогностического индикатора развития неблагоприятного исхода дисфункции нефротрансплантата, и быть полезным для своевременной коррекции иммуносупрессивной терапии и/или выполнения внеплановой биопсии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Azegami T, Kounoue N, Sofue T, Yazawa M, Tsujita M, Masutani K et al. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023; 45 (1): 2169618.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of RENAL FAILURE 13 kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73 (3 Suppl. 1): A7–A8.
- Ku E, McCulloch CE, Ahearn P, Grimes BA, Mitsneffes MM. Trends in cardiovascular mortality among a cohort of children and young adults starting dialysis in 1995 to 2015. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (9): e2016197.
- De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009; 302 (16): 1782–1789.
- Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011; 11 (10): 2093–2109.
- Wong G, Howard K, Chapman JR, Chadban S, Cross N, Tong A et al. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e29591.
- Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med*. 2012; 9 (9): e1001307.
- Великий ДА, Особотливая МА, Шевченко ОП. Галектин-3 у реципиентов солидных органов: роль в развитии патологии трансплантата и перспективы применения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 129–139. Velikiy DA, Osoblivaya MA, Shevchenko OP. Galectin-3 in solid organ recipients: role in graft pathology and prospects for use. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 129–139. (In Russ.).
- Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, Ardehali R. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res*. 2019; 209: 121–137.
- Шевченко ОП, Улыбышева АА, Можейко НП, Гичкун ОЕ, Стаканова ЕА, Васильева ВП, Шевченко АО. Диагностическая значимость галектина-3 при патологии миокарда трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 8–15. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Mozheiko NP, Gichkun OE, Stakhanova EA, Vasiliyeva VP, Shevchenko AO. Diagnostic value of galectin-3 in heart transplant recipients with myocardial complications. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 8–15. (In Russ.).
- Shevchenko O, Tsirulnikova O, Sharapchenko S, Pashkov I, Bekov M, Shigaev E et al. MiR-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation. *Transpl Int*. 2021; 34 (9): 1733–1739.
- Cervantes-Alvarez E, Limon-de la Rosa N, Vilatoba M, Pérez-Monter C, Hurtado-Gomez S, Martinez-Cabrera C et al. Galectin-3 is overexpressed in advanced cirrhosis and predicts post-liver transplant infectious complications. *Liver Int*. 2022; 42 (10): 2260–2273.
- Dang Z, MacKinnon A, Marson LP, Sethi T. Tubular Atrophy and Interstitial Fibrosis after Renal Transplantation Is Dependent on Galectin-3. *Transplantation*. 2012; 93 (5): 477–484.
- Buscher K, Rixen R, Schütz P, Hüchtmann B, Van Marck V, Heitplatz B et al. Plasma protein signatures reflect systemic immunity and allograft function in kidney transplantation. *Transl Res*. 2023; 262: 35–43.
- Vanhoeve T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation*. 2017; 101 (4): 713–726.
- Loga L, Dican L, Matei HV, Măruntelu I, Constantinescu I. Relevant biomarkers of kidney allograft rejection. *J Med Life*. 2022; 15 (11): 1330–1333.
- Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int*. 2022; 101 (4): 678–691.
- Slack RJ, Mills R, Mackinnon AC. The Therapeutic Potential of Galectin-3 Inhibition in Fibrotic Disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2021; 130: 105881.
- Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev*. 2017; 16 (1): 34–47.
- Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, Cachofero V, Rousseau E, Sádaba JR et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail*. 2015; 3 (1): 59–67.
- Alam ML, Katz R, Bellovich KA, Bhat ZY, Brosius FC, de Boer IH et al. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. *Kidney Int Rep*. 2018; 4 (1): 103–111.
- Hsu BG, Wang CH, Lai YH, Tsai JP. Serum Galectin-3 Level Is Positively Associated with Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3 to 5. *Toxins (Basel)*. 2021; 13 (8): 532.
- Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs*. 2020; 44 (2): 140–152.
- Ou SM, Tsai MT, Chen HY, Li FA, Tseng WC, Lee KH et al. Identification of Galectin-3 as Potential Biomarkers for Renal Fibrosis by RNA-Sequencing and Clinicopathologic Findings of Kidney Biopsy. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 748225.

Статья поступила в редакцию 08.04.2024 г.
The article was submitted to the journal on 08.04.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-168-175

У ДЕТЕЙ С БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИЕЙ ВЫСОКАЯ ВСТРЕЧАЕМОСТЬ РЕДКИХ ГАПЛОТИПОВ ГЕНА ПРОФИБРОГЕННОГО ЦИТОКИНА *TGFB1*

P.M. Курабекова¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, О.М. Цибульникова^{1, 2}, И.Е. Пацкова¹, Е.А. Вакурова², О.П. Шевченко^{1, 2}, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

Цель: оценить встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TGFB1* – rs1800469, rs1800470, rs1800471 и их гаплотипов у детей с атрезией желчевыводящих путей (АЖВП). **Материалы и методы.** Исследовано 106 детей – реципиентов печени в возрасте от 4 до 150 месяцев (медиана – 8), из них 44 мальчика, и 199 здоровых лиц в возрасте $32,7 \pm 9,6$ года, из них 79 мужчин. Показанием к трансплантации печени детям была АЖВП. Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit на автоматическом анализаторе QIAcube. ОНП rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *TGFB1* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan на амплификаторе CFX96. **Результаты.** У детей с АЖВП встречаемость изученных ОНП гена *TGFB1* составила: для rs1800469 – 38% гомозигот GG, 50% гетерозигот AG и 12% гомозигот AA; rs1800470 – 39% AA, 44% AG, 17% GG; rs1800471 – 88% CC, 12% GC, 0% GG. Распределение всех 3 ОНП соответствовало закону Харди–Вайнберга. Для rs1800469 и rs1800470 частоты генотипов и аллелей у детей с АЖВП не отличались от такового у здоровых лиц, тогда как для rs1800471 гетерозиготный генотип GC встречался в 3 раза чаще у детей с АЖВП, чем у здоровых. Анализ гаплотипов показал наличие 6 основных сочетаний; 2 наиболее частых суммарно имели около 66% пациентов и 91% здоровых лиц, каждая из частот практически не различалась в группах сравнения. Достоверные различия выявлены в частоте 3 более редких гаплотипов – A-A-C, G-G-C и G-A-G в положении rs1800469, rs1800470, rs1800471, которые у пациентов с АЖВП наблюдались чаще, соответственно в 3,10 (ДИ 1,59–6,04; $p = 0,001$), 3,10 (ДИ 1,55–6,17; $p = 0,0015$) и 17,02 (ДИ 1,94–149,30; $p = 0,011$) раза, чем у здоровых лиц. **Заключение.** У детей с АЖВП встречаемость гетерозиготного варианта CG rs1800471, а также распределение трех редких гаплотипов A-A-C, G-G-C и G-A-G ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1* значительно отличается от такового у здоровых лиц. Возможно, что носительство редких генотипов и гаплотипов гена *TGFB1* может предрасполагать к развитию билиарной атрезии у детей.

Ключевые слова: врожденные и наследственные болезни печени, АЖВП, дети – реципиенты печени, трансплантация печени, rs1800469, rs1800470, rs1800471, полиморфизм.

Для корреспонденции: Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

Corresponding author: Rivada Kurabekova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

HIGH INCIDENCE OF RARE *TGFB1* HAPLOTYPES IN CHILDREN WITH BILIARY ATRESIA

R.M. Kurabekova¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, I.E. Pashkova¹, E.A. Vakurova², O.P. Shevchenko^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the occurrence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in transforming growth factor beta 1 (*TGFB1*) – rs1800469, rs1800470, rs1800471 – and their haplotypes in children with biliary atresia (BA).

Materials and methods. We studied 106 pediatric liver recipients aged 4 to 150 (median 8) months, of whom 44 were boys, and 199 healthy individuals aged 32.7 ± 9.6 years, of whom 79 were boys. The indication for pediatric liver transplantation was BA. Genomic DNA was isolated from peripheral blood using a commercial QIAamp DNA Blood Mini Kit on a QIAcube automated analyzer. SNPs rs1800469, rs1800470, and rs1800471 in the *TGFB1* gene were determined by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes on a CFX96 amplifier. **Results.** In children with BA, the occurrence of the investigated SNPs in *TGFB1* was as follows: rs1800469 – 38% GG homozygotes, 50% AG heterozygotes and 12% AA homozygotes; rs1800470 – 39% AA, 44% AG, 17% GG; rs1800471 – 88% CC, 12% GC, 0% GG. The distributions of all the three SNPs followed the Hardy–Weinberg principle. For rs1800469 and rs1800470, the genotype and allele frequencies in children with BA did not differ from those in healthy individuals, whereas for rs1800471, the heterozygous GC genotype was three-fold more frequent in children with BA than in healthy individuals. Haplotype analysis showed the presence of 6 major combinations: 2 most frequent were present in a total of about 66% of patients and 91% of healthy individuals, each of the frequencies practically did not differ between the comparison groups. Significant differences were found in the frequency of 3 rarer haplotypes, A-A-C, G-G-C and G-A-G at position rs1800469, rs1800470, rs1800471, which were observed more frequently in patients with BA by 3.10 (CI 1.59 to 6.04) ($p = 0.001$), 3.10 (CI 1.55 to 6.17) ($p = 0.0015$), and 17.02 (CI 1.94 to 149.30) ($p = 0.011$) times, respectively, than in healthy individuals. **Conclusion.** In children with BA, the occurrence of CG heterozygotes in rs1800471 and the distribution of three rare haplotypes A-A-C, G-G-C and G-A-G of the rs1800469, rs1800470 and rs1800471 SNPs in the *TGFB1* gene significantly differs from that in healthy individuals. It is possible that carriage of rare genotypes and haplotypes of *TGFB1* may predispose to BA in children.

Keywords: congenital and hereditary liver diseases, biliary atresia, pediatric liver recipients, liver transplantation, rs1800469, rs1800470, rs1800471, polymorphism.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени детям является единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности. Наиболее частой причиной печеночной недостаточности у детей раннего возраста (до 50% случаев) является атрезия желчевыводящих путей (АЖВП) [1–3].

АЖВП, или билиарная атрезия – редкая врожденная патология печени, частота встречаемости АЖВП колеблется в зависимости от страны и составляет от 5 до 11 детей на 100 000 новорожденных. Заболеваемость АЖВП выше в Японии и Китае по сравнению с Европой, у девочек болезнь встречается чаще, чем у мальчиков [4, 5].

Причины развития АЖВП до конца не ясны: в настоящее время рассматривают как генетический компонент, так и средовые воздействия, такие как вирусная инфекция, токсические факторы или дефекты кровообращения в фетальном и/или пренатальном

периодах. Действие факторов риска на печень ведет к воспалительной облитерации внепеченочных желчных протоков и вызывает характерное поражение внутривеночного билиарного дерева. Повреждение общего желчного протока приводит к холестазу, который запускает каскад других патологических процессов: воспаление паренхимы, накопление и токсическое воздействие желчных кислот, активацию цитокинов, итогом чего является повреждение и дисфункция гепатоцитов, развитие фиброза, переходящего затем в цирроз печени [6–8].

Известно, что ключевую роль в процессах воспаления и фиброзирования играет противовоспалительный и профиброгенный цитокин – трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), уровень которого у детей с АЖВП значительно отличается от нормального. Механизм регуляции содержания TGF- β 1 при билиарной атрезии не исследован: одним из важных факторов может быть генетическая детерминированность уровня цитокина, обусловленная полиморфизмом гена самого белка [9–11].

Ген *TGFB1* отличается заметной вариабельностью, которая может приводить к различному уровню экспрессии и активности цитокина TGF- β 1 в тканях. В настоящее время наиболее значимыми считают 3 однонуклеотидных полиморфизма (ОНП) гена *TGFB1*: rs1800469 или C(-509)T – замена цитозина на тимин в промоторной области, приводящая к изменению связывания с факторами транскрипции; rs1800470 или T(+869)C – замена тимина на цитозин в кодоне 10, ведущая к замене лейцина на пролин в самом цитокине; и rs1800471 или C(+915)G – замена цитозина на гуанин в кодоне 25, ведет к замене аргинина на пролин в белке [12, 13].

Ранее нами было показано, что у детей с терминальной стадией печеночной недостаточности частота встречаемости редких гаплотипов ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1* значительно выше, чем у здоровых лиц. В исследованной группе причинами терминальной болезни печени были различные врожденные холестатические или метаболические заболевания, а также приобретенные циррозы печени или гепатиты, что не позволило оценить вклад генетического полиморфизма *TGFB1* в развитие отдельного заболевания и вызвало необходимость изучения более гомогенных с точки зрения причин развития болезни групп пациентов [14].

Цель настоящей работы – оценить встречаемость 3 ОНП гена *TGFB1* – rs1800469, rs1800470, rs1800471 и их гаплотипов у детей – реципиентов печени с АЖВП.

Оценка роли генетического полиморфизма *TGFB1* в развитии билиарной атрезии поможет глубже понять патогенез заболевания и позволит развивать новые персонифицированные прогностические и терапевтические подходы к лечению реципиентов печени с таким диагнозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 106 детей – реципиентов печени в возрасте от 4 до 150 (медиана – 8) месяцев (44 мальчика и 62 девочки) и 199 здоровых лиц в возрасте $32,7 \pm 9,6$ года (79 мужчин и 120 женщин). Показанием к трансплантации печени детям была АЖВП.

Диагноз АЖВП устанавливали на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Обследование включало в себя лабораторную диагностику, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) и МРТ-холангиографию (магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). Проводили определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания билирубина, альбумина, общего белка. Биохимические показатели выявляли признаки хо-

лестаза – повышение уровня трансамина, прямого билирубина, щелочной фосфатазы. При УЗИ оценивали состояние внутрипеченочных желчных протоков. МРТ-холангиография позволяла верифицировать диагноз и уточнить анатомию желчевыводящих протоков. Морфологические методы исследования проводились в патологоанатомическом отделении НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (заведующая отделением – д. м. н. Н.П. Можейко) и включали макроскопическое описание и гистологическое исследование образцов печени пациентов.

Все включенные в исследование пациенты перенесли трансплантацию фрагмента печени от живого родственного донора, после которой получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию в составе таクロимуса, кортикоидов и миофеноатов. Плановое обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и протоколами Центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit на автоматическом анализаторе QIAcube™ (Qiagen, Германия) согласно протоколам производителей. Полиморфные варианты rs1800469 (G>A), rs1800470 (A>G), rs1800471 (G>C) гена *TGFB1* тестировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan (Applied Biosystems, США) на амплификаторе CFX96™ («Bio-Rad», США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Microsoft Excel. Анализ частот распределения генотипов исследованных ОНП, структуры гаплотипов проводили с помощью программы SNPstats [15]. Для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах проверяли их соответствие закону Харди–Вайнберга. Частоту аллелей рассчитывали в процентах по формуле: Частота аллели = $[(2 \times \text{количество гомозигот}) + \text{количество гетерозигот}] / (2 \times \text{общее количество индивидов})$. Для сравнения частот генотипов или отдельных аллелей в различных группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Для количественного представления силы влияния возможного генотипа на признак рассчитывались отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова. Для участия в исследовании пациенты или их опекуны подписали письменное информированное согласие, которое хранится в их истории болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей – реципиентов печени с диагнозом АЖВП (далее обозначены как группа «АЖВП») и у взрослых здоровых лиц (контрольная группа, далее обозначенная как «Здоровые») проведено генотипирование и проанализирована встречаемость 3 наиболее значимых ОНП гена *TGFB1*: rs1800469, rs1800470 и rs1800471 (рис.).

Частоты встречаемости генотипов и аллелей двух ОНП – rs1800469 (рис., а) и rs1800470 (рис., б) у детей с АЖВП и здоровых лиц практически не различаются.

В то же время достоверные отличия выявлены в распределении генотипов rs1800471 (рис., в): у детей с АЖВП гетерозиготный генотип CG встречался более чем в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц ($p = 0,014$).

Анализ на равновесность распределения аллелей в соответствии с законом Харди–Вайнберга не выявил достоверных отклонений ни для одного из изучаемых ОНП как у детей с АЖВП, так и у здоровых лиц.

Для оценки различий в распределении генотипов у детей с АЖВП и здоровых лиц в различных

моделях взаимодействия аллельных генов – кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной – для каждого ОНП были рассчитаны частоты генотипов, отношения шансов и величина ошибки (табл. 1).

Представленные в табл. 1 результаты показывают, что для ОНП rs1800469 и rs1800470 нет значимых различий в распределении частот генетических вариантов у детей с АЖВП и здоровых лиц ни в одной из моделей взаимодействия аллельных генов.

Для ОНП rs1800471 выявлены достоверные различия в распределении генотипов в единственно возможной кодоминантной модели: у детей с АЖВП генотип CG встречался чаще, чем у здоровых лиц, ОШ – 3,15 (ДИ 1,24–7,97), $p = 0,014$.

Изучаемые полиморфные участки расположены в одном гене, могут наследоваться сцепленно [14] и формировать устойчивые при наследовании сочетания – гаплотипы.

С помощью программы SNPstats было проанализировано распределение гаплотипов rs1800469, rs1800470 и rs1800471 в исследуемой выборке. В табл. 2 представлены наблюдаемые гаплотипы в

Таблица 1

Распределение полиморфизма *TGFB1* у детей с АЖВП и здоровых лиц в разных моделях взаимодействия аллельных генов

Distribution of *TGFB1* polymorphism in children with biliary atresia and in healthy individuals in different allelic gene interaction models

ОНП/Модель	Генотип	Частоты, %		ОШ (95% ДИ)	Значение p
		АЖВП	Здоровые		
rs1800469					
Кодоминантная	GG	38,5	40,4	1,00	0,94
	AG	50,0	48	1,09 (0,66–1,82)	
	AA	11,5	11,6	1,04 (0,47–2,31)	
Доминантная	GG	38,5	40,4	1,00	0,74
	AG-AA	61,5	59,6	1,08 (0,67–1,76)	
Рецессивная	GG-AG	88,5	88,4	1,00	0,98
	AA	11,5	11,6	0,99 (0,47–2,08)	
Сверхдоминантная	GG-AA	50,0	52,0	1,00	0,74
	AG	50,0	48,0	1,08 (0,67–1,74)	
rs1800470					
Кодоминантная	AA	38,8	39,4	1,00	0,66
	AG	43,7	47,0	0,94 (0,56–1,59)	
	GG	17,5	13,6	1,30 (0,64–2,64)	
Доминантная	AA	38,8	39,4	1,00	0,92
	AG-GG	61,2	60,6	1,02 (0,63–1,67)	
Рецессивная	AA-AG	82,5	86,4	1,00	0,38
	GG	17,5	13,6	1,34 (0,70–2,57)	
Сверхдоминантная	AA-GG	56,3	53,0	1,00	0,59
	AG	43,7	47,0	0,88 (0,54–1,41)	
rs1800471					
Кодоминантная	CC	88,3	96,0	1,00	0,014*
	CG	11,7	4,0	3,15 (1,24–7,97)	

* – $p < 0,05$.

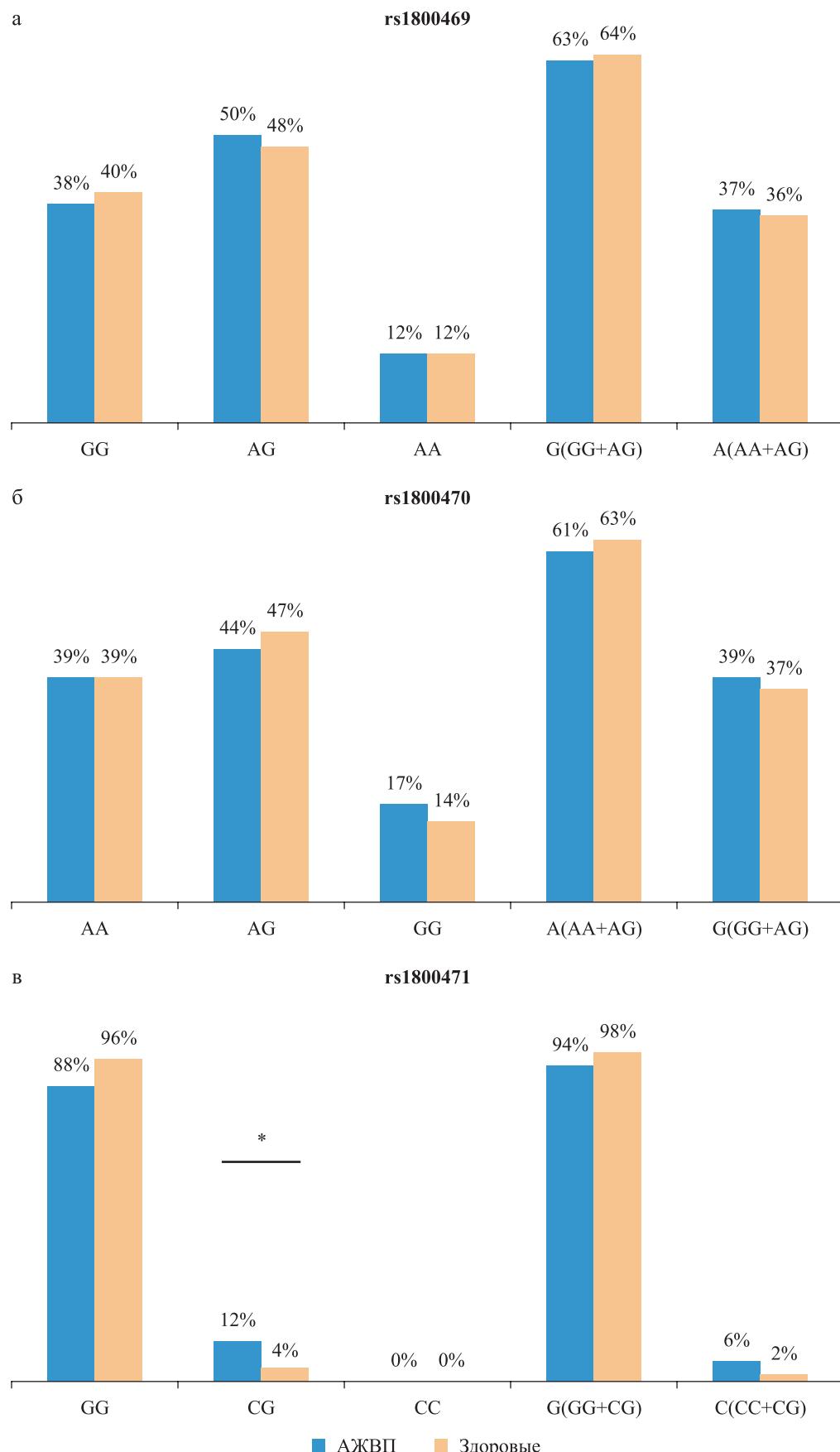


Рис. Встречаемость генотипов и аллелей ОНП гена *TGFB1* – rs1800469 (а), rs1800470 (б) и rs1800471 (в) у детей с АЖВП и здоровых лиц. * – $p < 0,05$

Fig. Occurrence of genotypes and alleles of the *TGFB1* gene SNPs – rs1800469 (a), rs1800470 (б) and rs1800471 (в) – in children with biliary atresia and in healthy individuals. * – $p < 0,05$

Таблица 2

Встречаемость гаплотипов гена *TGFB1* у детей с АЖВП и здоровых лиц
Occurrence of *TGFB1* haplotypes in children with BA and in healthy individuals

№	Нуклеотид в положении			Частоты, %		Отношение шансов (95% ДИ)	Значение р
	rs1800469	rs1800470	rs1800471	АЖВП	Здоровые		
1	G	A	C	45,94	58,85	1,00	—
2	A	G	C	19,63	31,74	1,02 (0,67–1,57)	0,92
3	G	G	C	15,79	3,69	3,10 (1,59–6,04)	0,001*
4	A	A	C	12,76	3,72	3,10 (1,55–6,17)	0,0015*
5	G	G	G	4,15	1,75	2,31 (0,73–7,36)	0,16
6	G	A	G	1,73	0,25	17,02 (1,94–149,30)	0,011*

* – $p < 0,05$.

порядке снижения частоты встречаемости, частоты для групп сравнения, ОШ между пациентами и здоровыми, а также величина ошибки.

Полученный результат показывает, что в исследованных группах наблюдалось 6 основных сочетаний, 2 из которых были наиболее частыми и суммарно имелись у 66% детей с АЖВП и 91% здоровых лиц. Каждая из этих частот значимо не различалась у детей и здоровых лиц. Встречаемость гаплотипа № 5, G-G-G, также практически не различалась в группах сравнения.

В то же время распределение 3 более редких гаплотипов – №№ 3, 4 и 6 (G-G-C, A-A-C, и G-A-G) – достоверно различалось в исследованных группах. У пациентов с АЖВП гаплотипы № 3 и № 4 наблюдались в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц, а гаплотип № 6 – в 17 раз чаще.

ОБСУЖДЕНИЕ

АЖВП – сложное заболевание, генез которого до конца не исследован, предположительно его причинами могут быть экологические и/или генетические факторы риска. Возможно, что одним из таких факторов является генетический полиморфизм ключевого противовоспалительного и профиброгенного цитокина – TGF- β 1.

В настоящей работе показано, что у детей – реципиентов печени с диагностированной билиарной атрезией частота встречаемости полиморфных вариантов гена *TGFB1* и его гаплотипов значительно отличается от такового у здоровых лиц.

В нашей работе встречаемость ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1* у здоровых лиц соответствует закону Харди–Вайнберга и согласуется с данными других авторов, а также с данными, представленными в базе NCBI (база биотехнологической информации США) для европейской популяции [16–18].

У детей с АЖВП распределение 3 ОНП гена *TGFB1* также соответствует равновесию Харди–Вайнберга, встречаемость генотипов и аллелей

rs1800469 и rs1800470 не отличается от такового у здоровых людей, тогда как в случае с rs1800471 гетерозиготный генотип CG встречается в 3 раза чаще при билиарной атрезии. У детей с АЖВП в кодоминантной модели взаимодействия аллельных генов ОШ для гетерозиготного генотипа CG rs1800471 по сравнению со здоровыми лицами составляет в среднем 3,15 (ДИ 1,24–7,97), что может свидетельствовать о предрасположенности к развитию билиарной атрезии у обладателей такого генотипа. Следует отметить, что в исследованной группе число пациентов с генотипом CG было незначительным, поэтому необходимы дальнейшие исследования с большим числом участников.

Цитокин TGF- β 1 участвует в регуляции многих ключевых клеточных процессов, таких как иммунный ответ, заживление, апоптоз и другие, поэтому значительные нарушения его функций могут быть несовместимы с жизнью [19]. Возможно, что отдельные однокарбонатные замены могут слабо влиять на функцию белка, тогда как сочетание нескольких ОНП может иметь клиническое значение. Поэтому был проведен сравнительный анализ частот встречаемости гаплотипов 3 исследованных ОНП у детей с АЖВП и здоровых лиц.

Два наиболее частых гаплотипа (G-A-C и A-G-C) наблюдались у 66% детей с АЖВП и у 91% здоровых лиц, причем встречаемость каждого из них достоверно не отличалась в сравниваемых группах. Статистически значимые различия выявлены в распределении 3 редких гаплотипов (G-G-C, A-A-C и G-A-G), которые в целом встречались у 30% детей с АЖВП и у 8% здоровых лиц. Редкие гаплотипы наблюдались в среднем от 3 до 17 раз чаще у детей с билиарной атрезией, чем у здоровых лиц, что может говорить о предрасположенности к развитию АЖВП у носителей таких гаплотипов.

До настоящего времени исследований генетического полиморфизма гена *TGFB1* у детей раннего возраста с АЖВП в российской или в другой популяции не опубликовано. В нашей предыдущей работе был

проводен анализ распределения полиморфизма гена *TGFB1* у 225 детей в терминальной стадии печеночной недостаточности в исходе различных болезней печени, в число которых входила и АЖВП [14]. В общей группе детей не удалось выявить достоверных отличий от здорового контроля для ОНП rs1800471, что могло быть обусловлено гетерогенностью причин развития печеночной недостаточности. Тем не менее у детей с печеночной недостаточностью так же, как и у детей с АЖВП, наблюдались значимые различия в частоте встречаемости тех же редких гаплотипов *TGFB1*.

Суммируя полученные в настоящей работе результаты о встречаемости полиморфных вариантов гена *TGFB1* и его гаплотипов у детей с АЖВП и здоровых лиц, можно полагать, что полиморфизм гена *TGFB1* играет определенную роль в развитии АЖВП у детей. Таким образом, наши данные поддерживают гипотезу о вкладе генетических факторов риска в развитие билиарной атрезии.

В пользу генетической гипотезы свидетельствует ряд таких фактов, как семейные случаи билиарной атрезии или данные о существовании других аномалий внутренних органов у 10–20% детей с билиарной атрезией. Кроме того, в полногеномных исследованиях у китайских и европейских пациентов с АЖВП были идентифицированы гены *XPNPEP1*, *ADD3* и *PKD1L1*, предположительно имеющие функциональное значение для развития билиарной атрезии. Большой интерес в последнее десятилетие вызывают данные о множественных мутациях в генах, отвечающих за работу ресничкового аппарата (ворсинок) холангиоцитов, у пациентов с билиарной атрезией, что позволяет рассматривать АЖВП и как цилиопатию [7, 20, 21].

В то же время, учитывая множество данных об ассоциации билиарной атрезии с цитомегаловирусной инфекцией или вирусом папилломы человека, а также с токсическим воздействием экологических факторов в период беременности, можно говорить, что билиарная атрезия представляет собой сложное гетерогенное заболевание, которое является общим исходом различных нарушений [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причинами развития билиарной атрезии, редкой врожденной патологии печени, предположительно могут быть средовые и/или генетические факторы. В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ распределения 3 наиболее значимых полиморфизмов гена *TGFB1* – rs1800469, rs1800470 и rs1800471 – и его гаплотипов у детей с АЖВП и здоровых лиц. Показано, что у детей с АЖВП встречаемость гетерозиготного варианта CG rs1800471 в 3 раза выше, а гаплотипов G-G-C, A-A-C и G-A-G (соответствующие rs1800469, rs1800470 и rs1800471) –

от 3 до 17 раз выше, чем у здоровых лиц. Полученный результат позволяет полагать, что носительство генотипа CG rs1800471 и гаплотипов G-G-C, A-A-C или G-A-G, соответствующих rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1*, могут предрасполагать к развитию АЖВП у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2017; 19 (3): 10–32. Gautier SV. Transplantology of the 21st century: High technologies in medicine and innovations in biomedical science. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (3): 10–32. (In Russ.) doi: 10.15825/1995-1191-2017-3-10-32.
2. Elisofon SA, Magee JC, Ng VL, Horslen SP, Fioravanti V, Economides J et al. Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011–2018. *Pediatr Transplant*. 2020; 24 (1): 3. doi: 10.1111/petr.13605.
3. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E et al. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics*. 2022; 150 (4): e2022057424. doi: 10.1542/peds.2022-057424.
4. Tu CG, Khurana S, Couper R, Ford AW. Kasai hepatoportoenterostomy in South Australia: a case for ‘centralized decentralization’. *ANZ J Surg*. 2015; 85 (11): 865–868. doi: 10.1111/ans.12522.
5. Davenport M, Muntean A, Hadzic N. Biliary Atresia: Clinical Phenotypes and Aetiological Heterogeneity. *J Clin Med*. 2021; 10 (23): 5675. doi: 10.3390/jcm10235675.
6. Hellen DJ, Karpen SJ. Genetic Contributions to Biliary Atresia: A Developmental Cholangiopathy. *Semin Liver Dis*. 2023; 43 (3): 323–335. doi: 10.1055/a-2153-8927.
7. Sutton H, Karpen SJ, Kamath BM. Pediatric Cholestatic Diseases: Common and Unique Pathogenic Mechanisms. *Annu Rev Pathol*. 2024; 19: 319–344. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-025623.
8. Ирышкин ОЕ, Ильинский ИМ, Цирульникова ОМ, Готье СВ. Патоморфология билиарной атрезии у детей – реципиентов донорской печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (4): 47–54. Iryshkin OE, Iljinsky IM, Tsirulnikova OM, Gautier SV. Pathomorphology of biliary atresia in children – recipient of liver. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (4): 47–54. doi: 10.15825/1995-1191-2013-4-47-54.
9. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet*. 1999; 8 (1): 93–97. doi: 10.1093/hmg/8.1.93.
10. Jian ZH, Wang LC, Lin CC, Wang J. The correlation between plasma cytokine levels in jaundice-free child-

- ren with biliary atresia. *World J Pediatr.* 2015; 11 (4): 352–357. doi: 10.1007/s12519-015-0023-5.
11. Kurabekova R, Tsirulnikova O, Pashkova I, Gichkun O, Mozheyko N, Gautier S et al. Transforming growth factor beta 1 levels in the blood of pediatric liver recipients: Clinical and biochemical correlations. *Pediatr Transplant.* 2020; 24 (3): e13693. doi: 1111/petr.13693.
 12. Shah R, Rahaman B, Hurley CK, Posch PE. Allelic diversity in the TGFB1 regulatory region: characterization of novel functional single nucleotide polymorphisms. *Hum Genet.* 2006; 119 (1–2): 61–74. doi: 10.1007/s00439-005-0112-y.
 13. Arrieta-Bolanos E, Madrigal JA, Shaw BE. Novel alleles of the transforming growth factor beta-1 regulatory region and exon 1. *Tissue Antigens.* 2015; 85 (6): 484–491. doi: 10.1111/tan.12555.
 14. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsirulnikova OM, Pashkova IE, Fomina VA, Shevchenko OP et al. Analysis of the Association between the TGFB1 Gene Haplotype and Liver Diseases in Children. *Acta Naturae.* 2023; 15 (3): 75–81. doi: 10.32607/actanaturae.
 15. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPs-tats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006; 22 (15): 1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
 16. Барсова Р, Титов Б, Матвеева Н, Фаворов А, Рыбалкин И, Власик Т и др. Участие гена TGFB1 в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *Acta Naturae (русскоязычная версия)* 2012; 4 (2): 76–82. Barsova R, Titov B, Matveeva N, Favorov A, Rybalkin I, Vlasik T et al. Involvement of the TGFB1 gene in the formation of predisposition to myocardial infarction. *Acta Naturae (Russian version)*. 2012; 4 (2): 76–82.
 17. Iriyoda TMV, Flauzino T, Costa NT, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Simão ANC. TGFB1 (rs1800470 and rs1800469) variants are independently associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med.* 2022; 22 (1): 37–45. doi: 10.1007/s10238-021-00725-9.
 18. Ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. The National Center for Biotechnology Information. Bethesda: National Library of Medicine; [cited 2024 June 17]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=TGFB1].
 19. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 99–146.
 20. Lam WY, Tang CS, So MT, Yue H, Hsu JS, Chung PH et al. Identification of a wide spectrum of ciliary gene mutations in nonsyndromic biliary atresia patients implicates ciliary dysfunction as a novel disease mechanism. *EBioMedicine.* 2021; 71 (103530): 27. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.
 21. Tsai EA, Grochowski CM, Loomes KM, Bessho K, Hakonarson H, Bezerra JA et al. Replication of a GWAS signal in a Caucasian population implicates ADD3 in susceptibility to biliary atresia. *Hum Genet.* 2014; 133 (2): 235–243. doi: 10.1007/s00439-013-1368-2.
 22. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Mieli-Vergani G, Hulscher JB et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol.* 2016; 65 (3): 631–642. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.032.

Статья поступила в редакцию 28.06.2024 г.
The article was submitted to the journal on 28.06.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-176-182

РАЗРАБОТКА МАЛООБЪЕМНОГО ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО СТЕНДА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ИЗОЛИРОВАННОЙ EX VIVO ПЕРФУЗИИ ЛЕГКИХ МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ

О.Ю. Есипова¹, А.П. Кулешов¹, В.К. Богданов¹, А.С. Есипов², Е.А. Волкова¹,
Н.В. Грудинин¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск, Российской Федерации

Цель: разработка и апробация гидродинамического стенда (ГС) с малым объемом заполнения для проведения нормотермической машинной перфузии *ex vivo* донорских легких экспериментальных мелких животных (крыс) по методике незамкнутого контура. **Материалы и методы.** Для проведения нормотермической перфузии донорских легких крыс *ex vivo* был разработан гидродинамический стенд, который являлся сборной конструкцией со штативами, на которых были закреплены: аппарат искусственной вентиляции легких для мелких лабораторных животных, нагревательный элемент, малообъемный мембранный оксигенатор и купол для хранения донорских легких, а также роликовый перистальтический насос, сенсоры и устройство для инвазивного измерения давления в контуре, пузырьковый фильтр и комплект магистралей. С целью исследования эффективности ГС использовались крысы линии Вистар ($n = 6$). После изъятия донорских легких трансплантат позиционировали на ГС и инициировали EVLP с подобранными параметрами. Во время процедуры перфузии донорских легких крысы *ex vivo* фиксировали соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – индекс оксигенации (ИО), давление в легочной артерии (ДЛА) и периферическое легочное сосудистое сопротивление (ПСС). **Результаты.** В результате исследования были получены высокие значения ИО в конце процедуры (460 ± 32 при $p = 0,028$), а также константные показатели ДЛА во всех случаях на протяжении всей перфузии *ex vivo* – от 9,13 до 7,93 мм рт. ст. при $p > 0,05$. Критерием функциональности ГС являлось ПСС, которое во всех случаях имело тенденцию к снижению – от $603,3 \pm 56$ до $89,1 \pm 15$ Дин·с/см⁵ при $p = 0,000$. При проведении экспериментальных исследований в контуре гидродинамического малообъемного стендса не было обнаружено дефектов конструкции, влияющих на функциональный статус донорских легких во время процедуры нормотермической перфузии *ex vivo*. **Заключение.** Полученные результаты в ходе экспериментального исследования на лабораторных животных – крысах продемонстрировали эффективность и техническую функциональность разработанного гидродинамического стенда. Были отмечены динамика снижения ПСС и высокие значения индекса оксигенации при стабильных значениях давления в легочной артерии, что позволило сделать заключение об эффективности как самой перфузии *ex vivo* на донорских легких крыс, так и технической конструкции ГС.

Ключевые слова: EVLP, нормотермическая перфузия легких *ex vivo*, гидродинамический стенд, малообъемный оксигенатор, купол для донорских легких.

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, Shechukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (925) 190-96-14. E-mail: olgadmitrieva2008@yandex.ru

DEVELOPMENT OF A LOW PRIMING VOLUME HYDRODYNAMIC TEST BENCH FOR ISOLATED EX VIVO PERFUSION OF SMALL ANIMAL LUNGS

O.Yu. Esipova¹, A.P. Kuleshov¹, V.K. Bogdanov¹, A.S. Esipov², E.A. Volkova¹, 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

Objective: to develop and validate a hydrodynamic test bench (HTB) with a small filling volume for *ex vivo* normothermic machine perfusion (NMP) of donor lungs of small experimental animals (rats) using the open-loop technique. **Materials and methods.** An HTB was developed for *ex vivo* NMP of donor lungs of rats. It is a prefabricated structure with stands that hold the following equipment: a ventilator for small laboratory animals, a heating element, a low priming volume membrane oxygenator and a dome for donor lung storage, as well as roller peristaltic pump, sensors and device for invasive pressure measurement in the circuit, bubble filter and a line kit. Wistar rats (n = 6) were used to investigate the effectiveness of the HTB. Following the removal of donor lungs, the graft was positioned on the HTB and *ex vivo* lung perfusion (EVLP) was initiated with selected parameters. During the rat donor lung perfusion procedure, *ex vivo* PaO₂/FiO₂ ratio, oxygenation index (OI), pulmonary artery pressure (PAP) and peripheral pulmonary vascular resistance (pPVR) were measured. **Results.** High OI values were obtained at the end of the procedure (460 ± 32 at $p = 0.028$); constant PAP values were recorded in all cases throughout the EVLP procedure – from 9.13 to 7.93 mmHg at $p > 0.05$. The criterion for HTB functionality was pPVR, which tended to decrease in all cases – from 603.3 ± 56 to 89.1 ± 15 dynes/sec/cm⁻⁵ at $p = 0.000$. No design flaws impacting the donor lungs' functional condition during *ex vivo* NMP procedure were found in the circuit of the hydrodynamic low priming volume bench during experimental studies. **Conclusion.** The efficiency and technical functionality of the HTB were demonstrated by the results of the experimental study conducted on the laboratory animals, rats. The observed dynamics of decrease in pPVR and the high OI values at stable PAP allowed for the conclusion that both the *ex vivo* perfusion itself and the technical design of the HTB are efficient.

Keywords: EVLP, *ex vivo* normothermic lung perfusion, hydrodynamic bench, low priming volume oxygenator, donor lung chamber.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику технологии *ex vivo* перфузии позволило проводить оценку и реабилитацию исходно скомпрометированных донорских легких и увеличить количество трансплантаций за счет субоптимальных донорских органов [1, 2]. Современное развитие направления нормотермической машинной перфузии донорских легких *ex vivo* происходит крайне интенсивно и направлено на улучшение результатов трансплантации легких. Согласно данным мировой статистики, более 30% трансплантатов легких, не пригодных для трансплантации, успешно имплантируются реципиентам после процедуры EVLP, а выживаемость пациентов в течение 3 лет составляет около 70% при отсутствии хронического отторжения донорского органа [3, 4]. Однако создание и внедрение новых лекарственных препаратов и молекул, модифицированных перfusionных растворов и агентов для фармакохолодовой консервации донорских легких, а также активные исследования применения мезенхимальных стromальных клеток и генных препаратов для снижения ишемически-реперфузионного повреждения транс-

плантата легких и риска возникновения тяжелой первичной дисфункции после имплантации диктуют необходимость поиска оптимальной животной модели с целью проведения исследований [5, 6]. Несмотря на то что наиболее распространенными являются экспериментальные модели овцы и свиньи, экономические ограничения выступают основным препятствием для создания объемной исследовательской выборки [7–12]. В свою очередь, на сегодняшний день в биомедицинские исследования патофизиологии EVLP и трансплантации легких активно внедряется модель крысы, отличающаяся высокой степенью валидности и воспроизводимости [13, 14]. Особое внимание стоит уделить именно модели нормотермической перфузии донорских легких крыс *ex vivo*, так как именно процедура перфузии позволяет провести подробную всестороннюю оценку трансплантата и объективизировать результаты исследований [15], но отсутствие установленной методики EVLP у мелких лабораторных животных и научный поиск оптимального протокола перфузии диктуют необходимость совершенствования лабораторных технологий для научного поиска [16]. Именно применение современ-

ных технологий трехмерной печати, оптимизация доступного оборудования для лабораторных животных и разработка универсального протокола EVLP для крыс позволят увеличить эффективность научных исследований, а достижение объема перфузионного раствора, близкого к объему циркулирующей крови животного, обеспечит достоверность результатов при оценке концентраций биохимических маркеров и препаратов [17].

Была проведена работа по созданию оптимального по своим функциональным характеристикам лабо-

раторного стенда для процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* у крыс с малым объемом заполнения контура и интегрированным оксигенатором [18, 19] для воссоздания оптимальных условий функционирования трансплантата вне живого организма.

Целью данной работы являлось проведение EVLP на модели крысы с использованием лабораторного малообъемного стенда с целью оценки показателей донорских легких во время перфузии *ex vivo* для внедрения разработки в качестве платформы

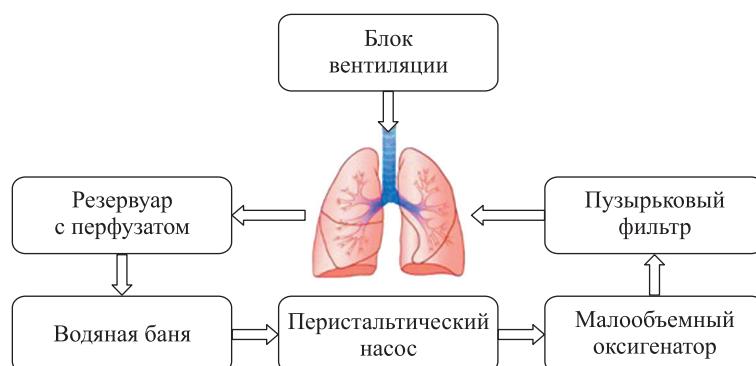


Рис. 1. Принципиальная блок-схема разрабатываемого гидродинамического стенда с малым объемом заполнения

Fig. 1. Block diagram of the hydrodynamic test bench with low priming volume



Рис. 2. Разработанный стенд для нормотермической машинной перфузии донорских легких у мелких животных. 1 – аппарат для вентиляции легких; 2 – нагревательное устройство; 3 – герметическая емкость; 4 – разработанный контейнер для донорских легких; 5 – роликовый перистальтический насос; 6 – разработанный малообъемный мембранный оксигенатор; 7 – аппарат для измерения давления; 8 – пузырьковый фильтр

Fig. 2. The developed bench for normothermic machine perfusion of lungs in small animals. 1 – ventilator; 2 – heating device; 3 – sealed container; 4 – developed container for donor lungs; 5 – roller (peristaltic) pump; 6 – developed low priming volume membrane oxygenator; 7 – pressure measuring apparatus; 8 – bubble filter

для проведения доклинических исследований новых препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данного исследования был разработан комплексный гидродинамический стенд с малым объемом заполнения контура для проведения нормотермической машинной перфузии донорских легких *ex vivo* мелких лабораторных животных – крыс. Многие компоненты экстракорпорального контура моделировались, рассчитывались и создавались исходя из заданных медико-технических требований, соответствующих размерам мелких лабораторных животных. Основой послужила базовая схема устройства перфузионного контура для EVLP, которая учитывала наличие основных компонентов для процедуры *ex vivo* (рис. 1).

Разработанный комплексный ГС представляет из себя сборную конструкцию со штативами, на которых закреплены основные компоненты экстракорпорального контура (рис. 2).

До начала проведения первой серии экспериментальных исследований в контур заливали перфузат, который циркулируя по системе, нагревался до 37,0 °C. После процедуры эксплантации легких их помещали в специально разработанный контейнер.

Для создания данного элемента системы использовалась программная система автоматизированного проектирования SolidWorks (SolidWorks Corporation, Dassault Systèmes). 3-мерная математическая модель купола показана на рис. 3, а. В данной программной среде и на основе топографо-анатомических исследований на мелких животных были спроектированы

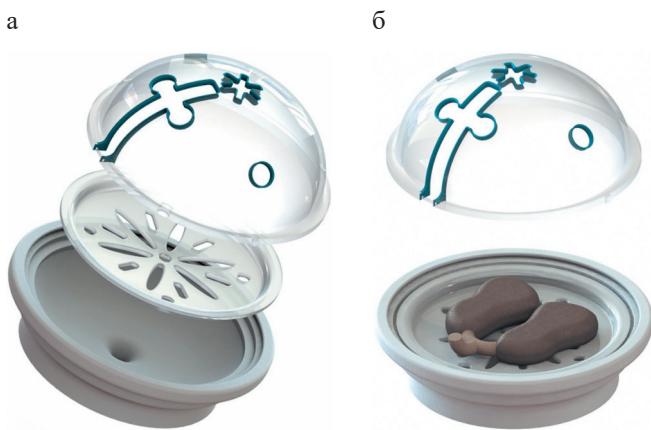


Рис. 3. Контейнер для донорских легких мелких животных: а – трехмерная математическая модель всех составных частей; б – топографо-анатомическое расположение донорских легких в куполе

Fig. 3. The container for the donor lung of small animals: a – three-dimensional mathematical model of all components; б – topographic-anatomical location of the donor lungs in the chamber



Рис. 4. Изготовленные детали контейнера для донорских легких мелких животных

Fig. 4. Manufactured parts of the container for the donor lungs of small animals

оптимальные размеры основания с отверстием для эвакуации перфузата, планшета для размещения донорских легких животного и самой крышки контейнера (рис. 3, б).

По данным математических моделей были созданы детали контейнера (рис. 4). Несмотря на малый размер (в собранном виде глубина – 30 мм, высота – 45 мм, диаметр – 65 мм), конструкция обеспечивала полную функциональность и эффективность.

Вентиляция донорских легких проводилась на аппарате SAR-830/AP (CWE, США). Выход органного контейнера был соединен с колбой. Герметичная пластиковая емкость была помещена в термоустойчивый лабораторный стакан с дистиллированной водой и погруженным термодатчиком для контроля температурного режима. Стакан устанавливали на нагревательное устройство (ХМТЕ-205, Китай), благодаря которому следили за температурой перфузата в контуре.

Теплообменную колбу последовательно соединяли с роликовым перистальтическим насосом Kamoer (KCM-S403-ODMA, Китай). Диапазон скоростей вращения данного насоса составляет от 0,1 до 350 об/мин, что подходит для целей данного исследования. Расход перфузата воспроизводился в пределах 1% при фиксированной скорости вращения. После насоса перфузированный раствор проходил через специально разработанный мембранный оксигенатор с малым объемом заполнения [11, 12]. Данный компонент системы был спроектирован в математической среде (рис. 5, а). В универсальной программной системе анализа методом конечных элементов Ansys (ANSYS Inc., США) были проанализированы входной и выходной температурные перфузионные потоки при выбранной конструкции (рис. 5, б).

Разработанный оксигенатор системой магистралей соединяли с пузырьковым фильтром, выполняющим функцию ловушки воздуха в системе, а далее контур замыкали канюлей, входящей в легочную артерию донорских легких мелких животных. В контур также были встроены порты для измерения давления с помощью универсального модуля на базе OEM IBP Ангиотон (Биософт-М, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для проведения испытаний и оценки функциональных характеристик ГС были использованы самцы крыс линии Вистар массой 300–350 г (n = 6). После эксплантации комплекса «сердце–легкие» и фармакохолодовой консервации донорских легких проводилась нормотермическая перфузия *ex vivo* в течение 120 минут с регистрацией основных показателей – индекса оксигенации, давления в легочной артерии и периферического сосудистого сопротивле-

ния в легких. Во время подготовки животного и проведения процедуры эксплантации донорских легких в контур заливали перфузионный раствор на основе декстрана-40 в объеме 20 мл и включали циркуляцию для прохождения полного круга и нагрева перфузата. Система мониторинга параметров перфузии *ex vivo* донорских легких непрерывно на протяжении двух часов проведения процедуры регистрировала основные показатели – ДЛА и объемную скорость потока. Комплекс «сердце–легкие» во время процедуры нормотермической *ex vivo* перфузии раствором на основе декстрана-40 представлен на рис. 6.

В серии экспериментов для оценки функциональности стенда при процедуре нормотермической перфузии донорских легких крысы *ex vivo* фиксировали соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – индекс оксигенации (ИО), давление в легочной артерии (ДЛА) и периферическое легочное сосудистое сопротивление (ПСС). Результаты измерений были внесены в реестр данных, обработаны и сведены в графическом виде (рис. 7). Все расчеты выполнены и сравнены односторонней техникой дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием 95% доверительного интервала, а статистическая значимость различий была достоверна при $p < 0,05$.

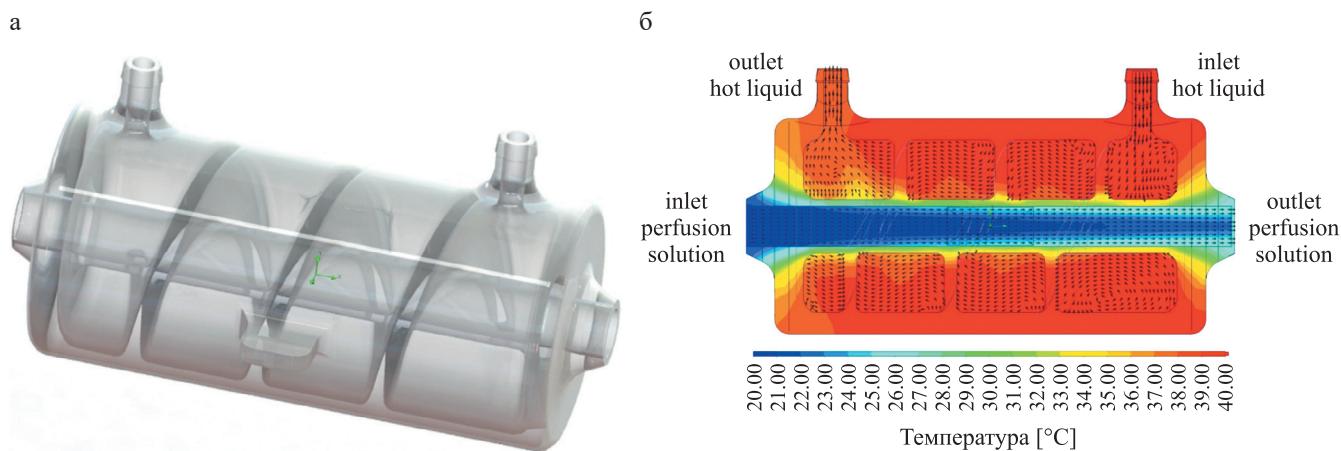


Рис. 5. Мембранный малообъемный оксигенатор: а – трехмерная модель; б – анализ температурных перфузионных потоков в конструкции оксигенатора

Fig. 5. Membrane low-volume oxygenator: a – three-dimensional model; б – analysis of temperature perfusion flows in the oxygenator design

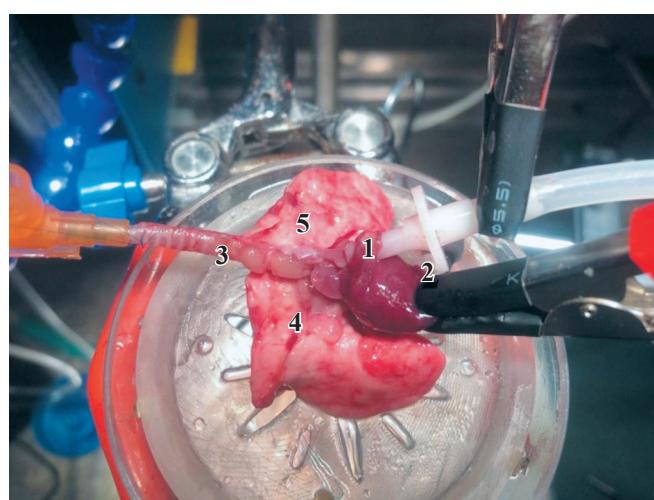


Рис. 6. Донорские легкие и сердце экспериментального животного. 1 – легочная артерия; 2 – левое предсердие; 3 – трахея; 4 – левое легкое; 5 – правое легкое

Fig. 6. Donor lungs and heart of an experimental animal. 1 – pulmonary artery; 2 – left atrium; 3 – trachea; 4 – left lung; 5 – right lung

Основным исследуемым показателем оценки легочной функции и эффективности перфузии *ex vivo* являлся ИО. Так, среднее значение ИО в начале процедуры перфузии *ex vivo* на разработанном стенде составило 355 ± 20 , а в процессе проведения процедуры отмечалась динамика к увеличению индекса оксигенации, который к концу исследования в среднем составил 460 ± 32 ($p = 0,028$). Постоянство ДЛА являлось главным критерием отсутствия технических проблем при перфузии донорских легких *ex vivo*. В начале процедуры значения ДЛА в среднем составили $9,07 \pm 1,1$ мм рт. ст., а к концу исследований, где среднее значение составило $8,47 \pm 0,4$ мм рт. ст., не было отмечено статистически значимых различий ($p > 0,05$). ПСС являлось расчетным показателем, демонстрирующим податливость сосудистого русла, что позволяло сделать заключение об эффективности как самой перфузии *ex vivo*, так и технической конструкции стенда. Таким образом, была отмечена динамика снижения ПСС, где исходное среднее зна-

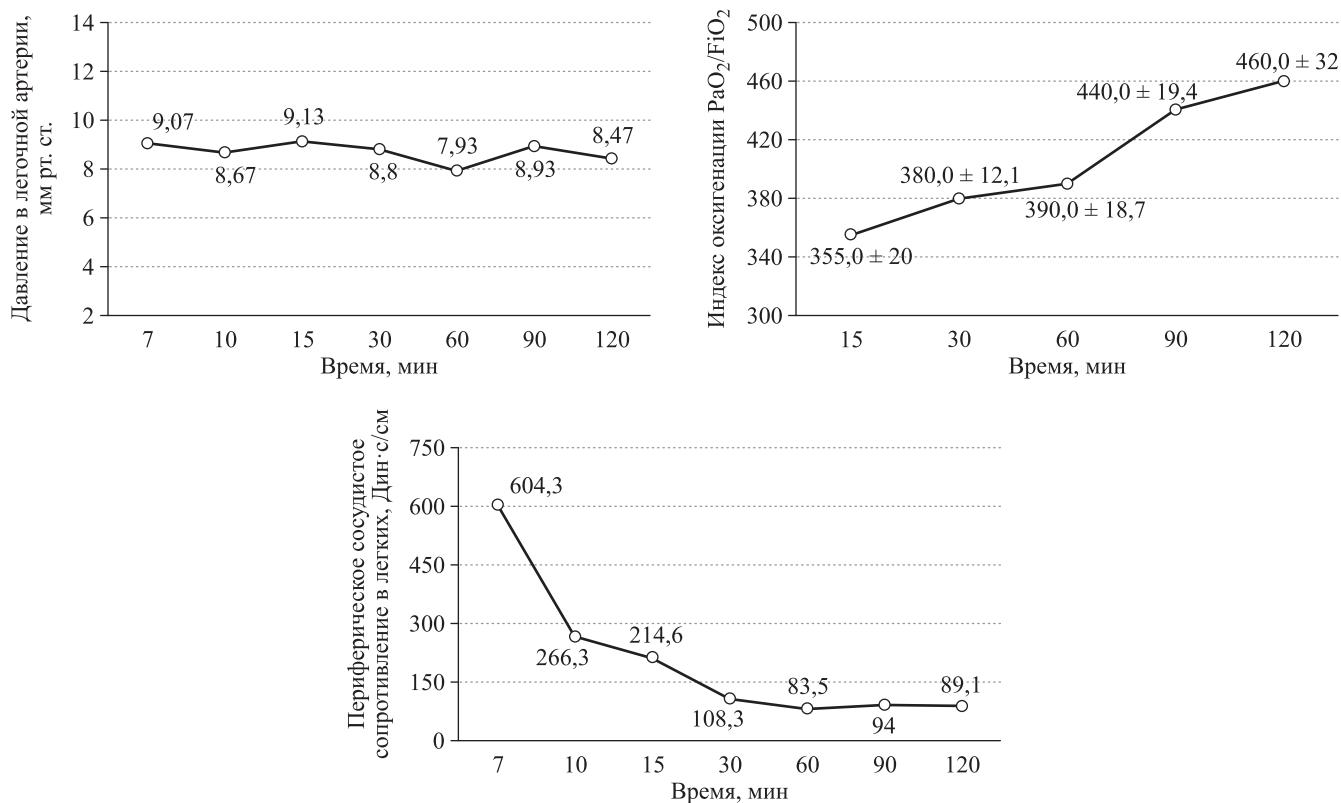


Рис. 7. Средние значения измеряемых параметров во время проведения экспериментальных исследований

Fig. 7. Average values of parameters measured during experimental studies

чение показателя составило $603,3 \pm 56$ Дин·с/см⁵, а к концу процедуры среднее значение ПСС снижалось до $89,1 \pm 15$ Дин·с/см⁵ при $p = 0,000$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исходе проведенных конструкторских работ была разработана и апробирована экспериментальная модель гидродинамического стенда с малым объемом заполнения для проведения нормотермической машинной *ex vivo* перфузии легких крыс. Полученные результаты демонстрируют, что функциональные и конструкторские особенности ГС не только обеспечивают поддержание исходного функционального статуса трансплантата легких, но и позволяют улучшить показатели донорского органа. Представленные данные показали эффективность и техническую функциональность разработанного ГС.

Внедрение и совершенствование гидродинамического стенда с малым объемом заполнения контура для процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* на модели крысы является важным шагом к развитию новых методов проведения исследований патофизиологических аспектов влияния EVLP и трансплантации легких на ишемически-реперфузионное повреждение донорского органа, что, в свою очередь, является неотъемлемой

частью создания новых лекарственных препаратов, перфузионных и консервирующих агентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ahmad K, Pluhacek JL, Brown AW. *Ex Vivo* Lung Perfusion: A Review of Current and Future Application in Lung Transplantation. *Pulm Ther.* 2022 Jun; 8 (2): 149–165. doi: 10.1007/s41030-022-00185-w. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35316525; PMCID: PMC9098710.
2. Nakajima D, Date H. *Ex vivo* lung perfusion in lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Apr; 69 (4): 625–630. doi: 10.1007/s11748-021-01609-1. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683575; PMCID: PMC7938286.
3. Divithotawela C, Cypel M, Martinu T, Singer LG, Binnie M, Chow CW et al. Long-term Outcomes of Lung Transplant With *ex vivo* Lung Perfusion. *JAMA Surg.* 2019 Dec 1; 154 (12): 1143–1150. doi: 10.1001/jamasurg.2019.4079. PMID: 31596484; PMCID: PMC6802423.
4. Jawitz OK, Raman V, Becerra D, Doberne J, Choi AY, Halpern SE et al. Lung Transplantation After *Ex Vivo* Lung Perfusion Early Outcomes From a US National Registry. *Ann Surg.* 2022 May 1; 275 (5): 1006–1012. doi: 10.1097/SLA.0000000000004233. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32740244; PMCID: PMC9550264.

5. 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 Aug 23; 24 (17): 13117. doi: 10.3390/ijms241713117. PMID: 37685927; PMCID: PMC10487937.
6. Gouin C, Vu Manh TP, Jouneau L, Bevilacqua C, De Wolf J, Glorion M et al. Cell type- and time-dependent biological responses in ex vivo perfused lung grafts. *Front Immunol.* 2023 Jul 3; 14: 1142228. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142228. PMID: 37465668; PMCID: PMC10351384.
7. Steinkühler T, Yang S, Hu MA, Jainandunsing JS, Jager NM, Erasmus ME et al. Ex vivo Optimization of Donor Lungs with Inhaled Sevoflurane during Normothermic ex vivo Lung Perfusion (VITALISE): A Pilot and Feasibility Study in Sheep. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 19; 25 (4): 2413. doi: 10.3390/ijms25042413. PMID: 38397090; PMCID: PMC10888671.
8. Dumigan A, Fitzgerald M, Santos JSG, Hamid U, O'Kane CM, McAuley DF, Bengoechea JA. A Porcine ex vivo Lung Perfusion Model To Investigate Bacterial Pathogenesis. *mBio.* 2019 Dec 3; 10 (6): e02802–e02819. doi: 10.1128/mBio.02802-19. PMID: 31796543; PMCID: PMC6890995.
9. Sakanoue I, Okamoto T, Ayyat KS, Yun JJ, Farver CF, Fujioka H et al. Intermittent ex vivo Lung Perfusion in a Porcine Model for Prolonged Lung Preservation. *Transplantation.* 2024 Mar 1; 108 (3): 669–678. doi: 10.1097/TP.00000000000004802. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37726888.
10. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пацков ИВ, Оleshkevich DO, 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, Tsirulnikova 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>.
11. Готье СВ, Пацков ИВ, Богданов ВК, Оleshkevich DO, 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 SV, Pashkov IV, Bogdanov VK, Oleshkevich DO, Bondarenko DM, Mozheiko NP et al. Normothermic ex vivo lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (2): 158–166. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-158-166>.
12. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пацков ИВ, Грудинин НВ, Оleshkevich DO, Бондаренко ДМ и др. Оценка эффективности разработанного перфузионного раствора для нормотермической ex vivo перфузии легких по сравнению со Steen Solution™ (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (3): 82–89. Gautier SV, Tsirulnikova OM, Pashkov IV, Grudinin NV, Oleshkevich DO, Bondarenko DM et al. Evaluation of the efficacy of a novel perfusion solution for normothermic ex vivo lung perfusion compared with Steen solution™ (animal experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021; 23 (3): 82–89. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-82-89>.
13. Jin X, Kaes J, Van Slambrouck J, Inci I, Arni S, Geudens V et al. A Comprehensive Review on the Surgical Aspect of Lung Transplant Models in Mice and Rats. *Cells.* 2022 Jan 30; 11 (3): 480. doi: 10.3390/cells11030480. PMID: 35159289; PMCID: PMC8833959.
14. Li J, Yu Y, Dong L, Lou Z, Fang Q, Liang F et al. A modified orthotopic left lung transplantation model in rats. *Helix.* 2024 May 9; 10 (10): e30728. doi: 10.1016/j.helix.2024.e30728. PMID: 38770296; PMCID: PMC11103487.
15. Van Zanden JE, Leuvenink HGD, Verschueren EAM, Erasmus ME, Hottenrott MC. A translational rat model for ex vivo lung perfusion of pre-injured lungs after brain death. *PLoS One.* 2021 Dec 2; 16 (12): e0260705. doi: 10.1371/journal.pone.0260705. PMID: 34855870; PMCID: PMC8638921.
16. Oliveira P, Yamanashi K, Wang A, Cypel M. Establishment of an ex vivo Lung Perfusion Rat Model for Translational Insights in Lung Transplantation. *J Vis Exp.* 2023 Sep 29; (199). doi: 10.3791/65981. PMID: 37843267.
17. Ohsumi A, Kanou T, Ali A, Guan Z, Hwang DM, Waddell TK et al. A method for translational rat ex vivo lung perfusion experimentation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Jul 1; 319 (1): L61–L70. doi: 10.1152/ajplung.00256.2019. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32233924.
18. Есипова ОЮ, Богданов ВК, Есипов АС, Кулешов АП, Бучнев АС, Волкова ЕА и др. Разработка нового малообъемного оксигенатора и создание гидродинамического стенда для ex vivo перфузии легких на мелких животных. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 106–112. Esipova OYu, Bogdanov VK, Esipov AS, Kuleshov AP, Buchnev AS, Volkova EA et al. Development of a new low-volume oxygenator and creation of a hydrodynamic test bench for ex vivo lung perfusion in small animals. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (3): 106–112. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-106-112>.
19. Есипова ОЮ, Бучнев АС, Дробышев АА, Кулешов АП, Грудинин НВ, Богданов ВК. Оценка производительности трансфера кислорода малогабаритного мембранных оксигенатора. *Медицинская техника.* 2023; 4: 21–25. Esipova OYu, Buchnev AS, Drobyshev AA, Kuleshov AP, Grudinin NV, Bogdanov VK. Evaluation of the oxygen transfer performance of a small-sized membrane oxygenator. *Medical equipment.* 2023; 4: 21–25.

Статья поступила в редакцию 07.06.2024 г.
The article was submitted to the journal on 07.06.2024

МОДЕЛИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.С. Буненков¹⁻³, А.Л. Акопов², С.В. Попов³⁻⁵, А.А. Карпов^{1, 7}, С.М. Минасян^{1, 2},
Р.Г. Гусейнов^{3, 4, 6}, В.В. Перепелица^{3, 4}, М.М. Галагудза^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Россия, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург,
Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург,
Российская Федерация

⁷ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»
имени В.И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Трансплантация легких является единственным методом лечения многих заболеваний легких в терминальных стадиях. Несмотря на существенный прогресс в трансплантологии и хирургии, трансплантация легких остается высокотехнологичной хирургической операцией, которая выполняется в ограниченном количестве научных центров. Первичная дисфункция гrafta, острое отторжение, хроническая дисфункция легочного аллографта являются серьезными проблемами, которые могут значительно ухудшить результаты пересадки легких. Одним из рациональных подходов является изучение указанных патологических состояний в ходе экспериментальных исследований с использованием моделей на животных. Проведен обзор литературы по выбору релевантной модели, воспроизводящей патологические процессы, развивающиеся после трансплантации легких. Поиск и анализ литературы производился в базах данных MEDLINE и Elibrary, а также изучены рекомендации Национального института здоровья США за период до декабря 2023 г. Обнаружено, что наиболее часто используемыми моделями являются модели на мелких лабораторных животных (без пересадки легких) и модели на крупных животных (с пересадкой легких).

Ключевые слова: модель трансплантации легких, первичная дисфункция гrafta, острое отторжение легких, хроническое отторжение легких.

Для корреспонденции: Буненков Николай Сергеевич. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
Тел. (812) 338-62-79. E-mail: bunenkov2006@gmail.com

Corresponding author: Nikolay Bunenkov. Address: 6–8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation.
Phone: (812) 338-62-79. E-mail: bunenkov2006@gmail.com

LUNG TRANSPLANTATION MODELS FOR PRECLINICAL TRIAL (LITERATURE REVIEW)

N.S. Bunenkov¹⁻³, A.L. Akopov², S.V. Popov³⁻⁵, A.A. Karpov^{1, 7}, S.M. Minasyan^{1, 2},
R.G. Gusejnov^{3, 4, 6}, V.V. Perepelitsa^{3, 4}, M.M. Galagudza^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ St. Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», St. Petersburg, Russian Federation

Lung transplantation (LT) is the only treatment for many end-stage lung diseases. Despite significant progress in transplantology and surgery, LT remains a high-tech surgical procedure performed at select research centers. Primary graft dysfunction, acute rejection, and chronic lung allograft dysfunction are serious problems that can worsen lung transplant outcomes significantly. Using animal models in experimental studies to investigate these pathologic conditions is one of the more rational approaches. A literature review was conducted in order to select a suitable model that reproduces pathologic processes developing after LT. The literature was searched and analyzed in MEDLINE and Elibrary databases, and the US National Institute of Health guidelines for the period up to December 2023 were reviewed. It was found that the most frequently used models are small laboratory animal models (without LT) and large animal models (with LT).

Keywords: lung transplantation model, primary graft dysfunction, acute lung rejection, chronic lung rejection.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация легких является единственным методом лечения многих заболеваний легких в терминальных стадиях [7]. Несмотря на существенный прогресс в трансплантологии и хирургии, трансплантация легких остается высокотехнологичной хирургической операцией, которая выполняется в ограниченном количестве научных центров. За 2022 год в России было выполнено 14 пересадок легких [17]. Первичная дисфункция гraftа (primary graft dysfunction), острое отторжение (acute rejection), хроническая дисфункция легочного аллографта (chronic lung allograft dysfunction) являются серьезными проблемами, которые могут значительно ухудшить результаты пересадки легких. Одним из рациональных подходов является изучение указанных патологических состояний в ходе экспериментальных исследований на животных [16, 26, 27, 37]. В связи с этим представляется полезным обобщить современные данные по выбору релевантной модели, воспроизводящей патологические процессы, развивающиеся после трансплантации легких.

Существенно приближенной к клинической ситуации в доклинических исследованиях трансплантации легких является такая модель, в которой воспроизводится трансплантация легких, т. е. забор органа у животного-донора, его консервация и хирургическая имплантация реципиенту (рис. 1) [4, 23, 24, 28, 40].

Однако данная модель имеет существенные недостатки, такие как чрезвычайная техническая сложность (например, шов легочных сосудов мыши или крысы) и высокая стоимость (операционный микроскоп и/или использование аппарата искусственного кровообращения и оксигенаторов для двулегочной трансплантации) [4, 15, 24, 28, 30].

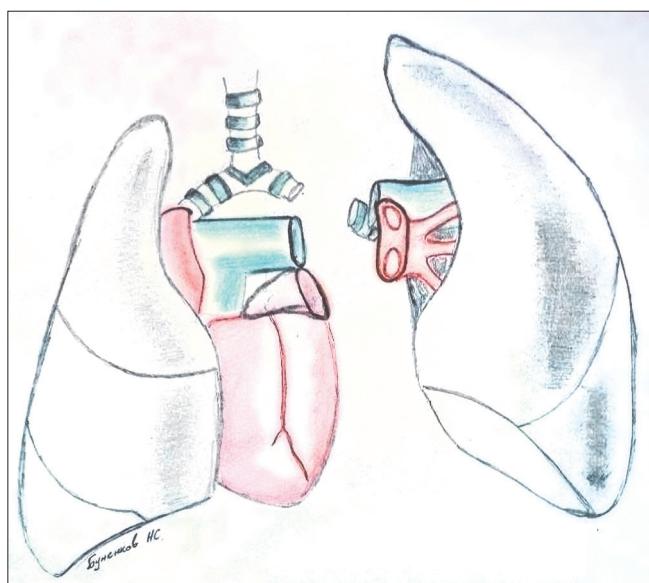


Рис. 1. Упрощенная схема трансплантации одного легкого

Fig. 1. Simplified diagram of single lung transplantation

Следует также отметить, что хирургическая техника трансплантации легких в экспериментах на крупных и мелких животных существенно отличается.

Анализ базы данных MEDLINE, поиск литературы в Российской национальной библиотеке, а также в Научной электронной библиотеке Elibrary за период с 2013 г. до декабря 2023 г. позволил собрать информацию об оптимальных моделях для доклинических исследований трансплантации легких.

Для изучения результатов трансплантации легких в эксперименте используют следующие модели.

1. Первичная дисфункция гrafta:

- а – пережатие корня легкого;
- б – перфузия изолированных легких *ex vivo*;
- в – работа с клеточными культурами.

2. Острое отторжение:

- а – гетеротопическая трансплантация трахеи;
- б – ортотопическая трансплантация трахеи;
- в – ортотопическая трансплантация легких.

3. Хроническое отторжение:

- а – гетеротопическая трансплантация трахеи;
- б – ортотопическая трансплантация трахеи;
- в – внутрилегочная трансплантация трахеи;
- г – трансплантация костного мозга;
- д – ортотопическая трансплантация легких.

Первичная дисфункция гrafta (ПДГ) представляет собой разной степени тяжести острое повреждение легочного трансплантата, начиная от повышения проницаемости легочных капилляров и заканчивая тяжелым диффузным повреждением альвеол в первые 72 часа после трансплантации легких. Инструментальными данными, указывающими на развитие ПДГ, являются признаки отека легких по данным рентгенографии, а также прогрессирующее снижение насыщения крови кислородом без видимых на то причин [12, 30].

In vitro моделирование ПДГ подразумевает культивирование/сокультивирование клеток легких в условиях острой гипоксии с последующей реоксигенацией [5, 10, 41, 43]. Также описана модель хранения клеточных культур в консервирующем растворе (Perfadex) при 4 °C с согреванием до комнатной температуры, с последующей реоксигенацией среды при 37 °C. Исследования *in vitro* показали, что с увеличением длительности холодового аэробного времени усиливается апоптоз, ремоделирование цитоскелета, проницаемость мембран, а также иммунный ответ. Исследования *in vitro* позволяют рационально использовать ресурсы, однако они должны подтверждаться опыты *in vivo* [6, 30, 51].

In vivo моделирование ПДГ возможно с помощью одностороннего пережатия корня легкого с последующей реперфузией (рис. 2).

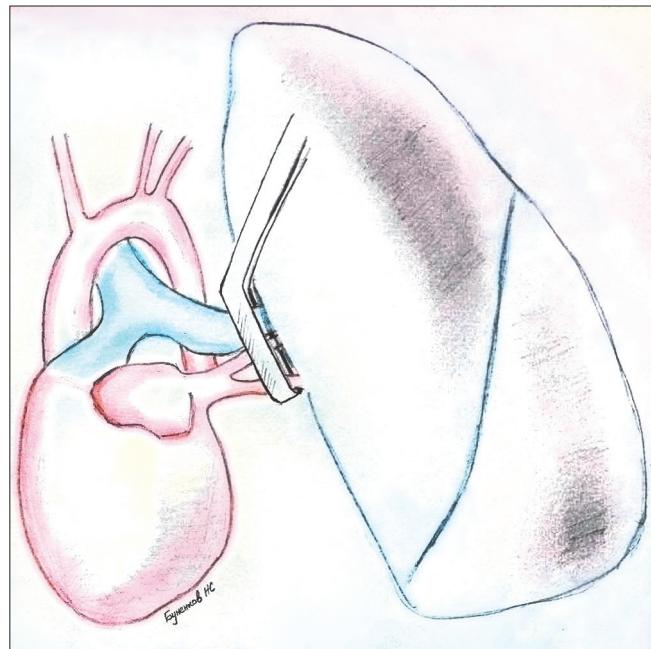


Рис. 2. Пережатие корня легкого – один способ изучения патофизиологических изменений после пересадки легкого

Fig. 2. Lung root compression is one way to study pathophysiological changes after lung transplantation

В условиях искусственной вентиляции легких выполняется торакотомия, на корень легкого накладывается зажим или лигатура. Такая модель широко применяется на мелких грызунах [30, 35]. Ложно-оперированная группа включает животных, которым выполнен доступ к корню легкого без его пережатия. Недостаток такой модели заключается в том, что повреждение легких вследствие искусственной вентиляции может маскировать ишемически-реперфузионное повреждение. Однако следует отметить, что эта модель соответствует клинической ситуации, когда легкие могут повреждаться как вследствие искусственной вентиляции, так и в результате ишемически-реперфузионного повреждения [30, 50].

Другой вариант модели подразумевает изолированное пережатие легочной артерии с сохранением газообмена (негипоксическая ишемия легких) [30].

Еще одна модель для изучения ишемически-реперфузионного повреждения легких на мелких животных включает изоляцию легкого *ex vivo* или *in situ* с постоянной перфузией синтетической средой с заданной температурой, поддерживаемой теплообменником [14, 18, 19, 30, 38].

Также для изучения ПДГ используется ортотопическая трансплантация одного легкого, ауто- или аллотрансплантация легких. Время холодового хранения увеличивается вплоть до 18 часов [25, 30]. В случае аллогенной трансплантации помимо ПДГ

модель позволяет изучать антиген-зависимые процессы, предшествующие острому отторжению.

Ключевыми критериями для оценки результата консервации являются: 1) определение степени отека легкого (взвешивание органа до/после реинфузии); 2) транслокация введенного внутривенно красителя (голубого Эванса) или изотопной метки либо флюоробелка, или измерение накопления эндогенного белка (общий белок, альбумин, IgM) в бронхоальвеолярном лаваже [43]. Также для оценки функции легких используется оценка параметров гемодинамики в малом и большом кругах кровообращения, отбор крови для определения газового состава [29].

Ишемически-реинфузионное повреждение легких сопровождается перекисным окислением липидов и снижением парциального давления кислорода в артериальной крови, уменьшением комплаенса и повышением легочного сосудистого сопротивления [30]. Также в легких отмечается накопление фиброплазии, повышение экспрессии ингибитора активатора плазминогена PAI-1, экстравазация и накопление иммунных клеток, повышение уровня аларминов (в частности, HMGB1), миелопероксидазы (маркер активации нейтрофилов и мононуклеаров и инфильтрации), провоспалительных цитокинов и хемокинов [29, 30, 39].

К преимуществам модели с пережатием корня легкого следует отнести техническую простоту по сравнению с ортотопической трансплантацией одного легкого. Модель подходит для тестирования терапевтической доступности препаратов, оценки потенциала реабилитации легкого и изучения биомаркеров-предикторов ПДГ.

Модель ортотопической трансплантации легких более информативна при необходимости разработки хирургической техники, а также для изучения иммунных реакций после трансплантации [30, 47].

Значительный интерес вызвала методика оптимизации аллографта в ходе *ex vivo* перфузии легких (EVLP) [19, 30, 38]. В большинстве моделей с применением технологии EVLP использовали легкие человека или крупных животных (свиньи) с последующей трансплантацией или без нее [30].

Оценка ПДГ. Трансплантация солидных органов сопровождается иммунным ответом, обусловленным наличием чужеродных антигенов. Методы, позволяющие оценить мобилизацию клеток иммунной системы и ее активацию, ограничены. Однако ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) и ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) помогают визуализировать ряд патологических процессов, например активацию Т-клеток по захвату глюкозы или активацию нейтрофилов посредством связывания с рецептором FPR1. Также сообщается

об использовании прижизненной мультифотонной микроскопии для визуализации ПДГ [30].

Моделирование острого отторжения. Существует две формы острого отторжения (ОО): острое клеточное отторжение (ОКО) и антителоопосредованное отторжение (АОО) [30]. ОКО хорошо описано и классифицируется на два подтипа: 1) тип А, который сопровождается формированием лимфоцитарного инфильтрата (от умеренного периваскулярного без очевидных признаков повреждения ткани легкого до вовлечения в процесс интерстиция с очевидными признаками повреждения легких с васкулитом); 2) тип В – воспаление дыхательных путей, которое проявляется лимфоцитарным бронхитом легкой степени тяжести (без признаков повреждения ткани) или высокой степени тяжести (инфилтраты с повреждением дыхательных путей) [3, 30]. ОКО обоих типов повышает риск развития облитерирующего бронхиолита. Механизмы АОО не так подробно описаны, однако известно, что они включают накопление C4d депозитов в капиллярах, нейтрофильный капиллярит, наличие макрофагов внутри сосудов и острое повреждение легких. Доклинические модели подходят для изучения как ОКО, так и АОО [30, 36].

Острое отторжение легких у крыс и мышей. С 1960-х годов эксперименты с выполнением ортотопической трансплантации легких на собаках и крысах позволили изучить многие аспекты ОО [30, 36]. Например, ОО после пересадки легких развивается быстрее, чем после трансплантации сердца. Наиболее часто в 1990–2000 гг. для изучения ОО использовали модель гетеротопической трансплантации трахеи на мышах. ОО сопровождалось ранним воспалением, некрозом эпителия, фибропролиферацией в просвете дыхательных путей, что не наблюдалось после пересадки изографта. Данная модель подходит для изучения ОКО, а также хронического отторжения.

Позже была разработана модель ортотопической трансплантации трахеи для изучения ранних изменений при остром отторжении. Внутрилегочная трансплантация трахеи используется для изучения формирования лимфоидной ткани *de novo* после трансплантации [30].

Ортотопическая трансплантация легких у мышей, несмотря на чрезвычайную техническую сложность, позволяет наблюдать гистологические изменения ранее 3 дней после пересадки от МНС-несовместимого донора, которые сопровождаются периваскулярной и перибронхиальной мононуклеарной инфильтрацией. Эти изменения подобны тем, что наблюдаются в биоптатах легких у пациентов с ОО после трансплантации [8, 30, 34]. Модель ортотопической трансплантации легких на мышах позволяет изучать роль респираторных патогенов в иммунном ответе и остром отторжении. Инфекция *Pseudomonas aeruginosa*

может нарушить толерантность, достигнутую иммуносупрессией после аллогенной трансплантации легких. Данная модель подходит для разработки методов диагностики острого отторжения. Например, ПЭТ с фтордезоксиглюкозой может использоваться для визуализации отторжения легочного аллографта, т. к. инфильтрирующие граffт Т-лимфоциты имеют высокую интенсивность метаболизма [30]. Таким образом, трансплантация легких на мышах позволяет изучать механизмы острого отторжения, разрабатывать неинвазивные методы его диагностики, а также развития иммунологической толерантности и разрабатывать стратегию профилактики отторжения.

Антителоопосредованное отторжение. Иммунный ответ при HLA-несовместимости и нарушение толерантности к антигенам собственных тканей представляют серьезную проблему для приживления и функционирования трансплантата. Механизмы антителоопосредованного отторжения изучены недостаточно, однако было показано, что образование антител против HLA *de novo* предрасполагает к иммунному ответу против собственных антигенов легких и развитию синдрома острого бронхиолита [22, 30]. С целью изучения механизмов развития анти-МНС-отторжения разработана доклиническая модель на мышах, предполагающая введение в нативные легкие экзогенных анти-МНС-антител, вызывающих выработку антител и Т-клеточный ответ против антигенов собственных легких, V типа коллагена – col(V), K- α 1 тубулина и в конечном итоге развитие фиброза [22, 30]. После трансплантации легких человеку вырабатываются антитела против col(V), который находится преимущественно в интерстиции и не представлен иммунной системе [30]. В модели трансплантации легких на крысах несовместимость по минорному комплексу гистосовместимости аллографта приводит к Т- и В-клеточному ответу на col(V) и, по-видимому, является главным источником аутоантител, которые связывают антитела [30]. Для изучения роли алло- и аутоантител при остром и хроническом отторжении более предпочтительна ортотопическая трансплантация легких на мышах [30, 33].

Микрососудистое повреждение и поражение дыхательных путей. По результатам вскрытия пациентов, умерших с синдромом облитерирующего бронхиолита, было обнаружено, что хроническое отторжение коррелировало с повреждением микрососудистого русла дыхательных путей [30]. Такая связь между микрососудистым повреждением при остром отторжении и последующим хроническим отторжением предполагается для всех солидных трансплантатов.

Модель ортотопической трансплантации трахеи подходит для изучения микроциркуляторного русла дыхательных путей, т. к. микроциркуляторное русло

хорошо визуализируется при микроскопии плоских срезов ткани [9, 30, 44]. Трансплантация трахеи выполняется посредством простого отсечения трахеи донора и вшивания ее реципиенту вместо вырезанного участка нативной трахеи. Возможен вариант параллельного подшивания трахеи с оставлением нативной трахеи. В экспериментах на описанной модели было установлено, что при остром отторжении временно нарушается микроциркуляция в дыхательных путях с формированием локальной гипоксии и ишемии, что не может быть устранено иммуносупрессией [30, 33]. Таким образом, в основе развития хронического отторжения также лежат неиммунные механизмы. Предложенная модель позволяет оценивать с помощью фиброоптики оксигенацию и перфузию ткани в течение времени. Кроме того, в зоне бронхиальных анастомозов происходит необратимое повреждение микроциркуляторного русла, т. к. не восстанавливается кровоток по бронхиальным артериям, что делает зоны анастомоза подверженными риску несостоятельности и инфицирования. Ишемия в зоне анастомозов способствует инфицированию, особенно *Aspergillus* и *Pseudomonas* [30].

Модель с использованием аллографта трахеи – признанная и эффективная платформа для доклинических исследований, однако в настоящее время менее актуальна, так как в клинической практике она может быть децеллюризована и заселена клетками реципиента перед трансплантацией с целью предотвращения острого отторжения и снижения дозировки иммуносупрессантов [1, 20, 30]. Процесс заселения донорской трахеи клетками реципиента можно изучать в модели ортотопической трансплантации трахеи на мышах, наблюдая как процессы деструкции, так и репарации, обусловленные миграцией популяции клеток. Также данная модель позволяет отслеживать судьбу клеток аллографта. Ортотопическая трансплантация легких позволяет изучать вклад клеток реципиента как в повреждение, так и в репарацию дыхательных путей и легочной паренхимы [30].

Вклад лимфатической системы в острое отторжение. В здоровом легком имеется чрезвычайно сложная сеть лимфатических сосудов, состоящая из субплевральной системы преимущественно возле нижних долей и глубокой, проходящей вдоль дыхательных путей и кровеносных сосудов в интерстиции [30, 45]. Отток лимфы из висцеральной плевры и прилегающих тканей осуществляется по поверхностной системе лимфатических сосудов в область корня легкого, где соединяется с глубоким лимфатическим сплетением. В момент трансплантации бронхи, бронхиальные артерии, легочные артерии и вены пересекаются на уровне корня, однако сшиваются только легочные вены и артерии. Недавнее клиническое исследование выявило, что

в отличие от трансплантации почки у пациентов с хронической дисфункцией легочного аллографта лимфангиогенез не нарушен [48]. В модели аутотрансплантации легких на собаке было показано восстановление лимфатической сети на 7-е сутки после операции [30]. В случае аллогенной трансплантации с иммуносупрессией лимфатическая сеть восстанавливается между 2-й и 4-й неделями после операции. Для изучения динамики лимфатического дренажа после трансплантации также подходит модель аллогенной ортотопической трансплантации легких на мышах, которая показала значительное уменьшение лимфатической сети после трансплантации, что сопровождалось накоплением низкомолекулярного гиалурина в аллографте [34]. Предполагается, что стимулирование лимфангиогенеза способствует защите аллографта в посттрансплантационном периоде. В целом роль лимфатической системы в развитии острого и хронического отторжения плохо изучена и требует серьезных исследований.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕГОЧНОГО АЛЛОГРАФТА

Высокая частота хронической дисфункции аллографта продолжает оставаться значительным препятствием в улучшении отдаленных результатов трансплантации легких. В 1980-е годы облитерирующий бронхиолит являлся частой причиной дисфункции легочного трансплантата [30, 48]. В последующем облитерирующий бронхиолит часто диагностировался у пациентов после трансплантации костного мозга. Гистологическая картина облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких включает анатомические нарушения мембранных и респираторных бронхиол, васкулопатию с утолщением интимы и меди легочных артерий и вен [48]. Клинически обструктивный бронхиолит проявляется прогрессивным снижением функции легких по обструктивному типу и обозначается в литературе как синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) [45, 48]. Через 5 лет после трансплантации легких СОБ встречается в 50% случаев [21, 30]. Клинические исследования показывают связь между острым отторжением, специфическим лимфоцитарным бронхитом и СОБ [13, 30]. Остальные осложнения после трансплантации легких, такие как ПДГ, также связаны с СОБ. СОБ является преобладающей причиной хронической дисфункции легочного аллографта, однако недавно был описан синдром рестрикции аллографта, проявляющийся плевральным и субплевральным фиброзом, формированием интраальвеолярного фибринозного экссудата и острой пневмонией с фиброзом [30, 48]. В разработанных в последнее время моделях облитерирующего бронхиолита на мышах применяется полностью МНС-не-

совместимая ортотопическая трансплантация легких с хронической иммуносупрессией и оценкой структуры и функции легких через 10 недель. На такой модели удалось добиться проявления синдрома рестрикции аллографта [30].

Моделирование облитерирующего бронхиолита *in vitro* подразумевает использование определенных популяций клеток, например бронхиального эпителия, мезенхимных стромальных клеток, гладких миоцитов бронхиол [30]. Модели на животных предполагают трансплантацию аллогенной ткани с целью воспроизведения фиброзного ремоделирования дыхательных путей путем гетеротопической или ортотопической трансплантации трахеи, а также ортотопической трансплантации одного легкого [30, 40].

Трансплантация трахеи в модели хронического отторжения. Изначально облитерирующий бронхиолит изучали в модели гетеротопической трансплантации, при которой донорская трахея пересаживалась под кожу животным на дорсальной стороне шеи или в сальник [30, 46]. Вследствие ишемически-реперфузионного повреждения, а также острого отторжения трансплантат к 21-му дню подвергался фибропролиферации, а частичное слущивание эпителия происходило на 14-й день [30, 46]. И наоборот, изографты к 7-му дню имели гиперплазированный эпителий, а к 14-му и 21-му дням представляли собой почти интактную трахею [30]. Модель хорошо воспроизводится как на мышах, так и на крысах, однако на крысах фиброз более выражен и подходит для изучения аллоантigen-опосредованного фиброза дыхательных путей. Степень облитерации просвета дыхательных путей может быть оценена количественно в разные сроки после трансплантации. В частности, выраженность фиброза может быть количественно оценена с помощью гистологической окраски пикросириусом или трихромом. Кроме того, трахея может быть обработана ферментами с последующей проточной цитометрией клеточной суспензии для оценки клеточного состава. Также данная модель удобна для наблюдения миоциркуляторного русла и лимфатических сосудов, что важно при изучении облитерирующего бронхиолита.

Главный недостаток данной модели заключается в том, что фиброз происходит в большой хрящевой дыхательной трубке, которая гистологически отличается от мелких дыхательных путей, в которых развивается облитерирующий бронхиолит в случае пересадки легких человека [30, 49]. Также релевантность данной модели ограничена отсутствием контакта дыхательных путей с воздухом и отсутствием лимфатического оттока. Следует подчеркнуть, что у человека облитерирующий бронхиолит развивается в сложном микроокружении *in vivo* с участием различ-

ных клеточных ниш, что невозможно воспроизвести при внелегочной трансплантации трахеи [30, 42]. Таким образом, гетеротопическая трансплантация трахеи подходит только для предварительной высокопроизводительной оценки склонности к аллоиммунному фиброзу, а полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью [30, 49].

При ортотопической трансплантации трахеи регенерация эпителия вследствие миграции эпителиальных клеток реципиента препятствует развитию облитерирующего бронхиолита и фиброзной окклюзии. Несмотря на то что при ортотопической трансплантации трахеи не развивается облитерирующее поражение дыхательных путей, наблюдается лимфоцитарный бронхит (предшествующий облитерирующему бронхиолиту), а также субэпителиальный фиброз [11, 30].

С целью попытки вызвать фиброз дыхательных путей также используется внутрилегочная трансплантация трахеи через торакотомию. Еще одна хорошая модель предполагает трансплантацию человеческой трахеи совместно с мононуклеарами периферической крови иммунодефицитным мышам [30].

Ортотопическая трансплантация легких с целью изучения хронического отторжения. Ортотопическая трансплантация одного легкого на крысах успешно используется для изучения острого отторжения, однако значительно ограничивает возможности моделирования хронического отторжения, так как не позволяет вызвать облитерирующий бронхиолит. Трансплантация легких от МНС-несовместимого донора или не совместимого по минорному комплексу гистосовместимости вызывает изменения аллографта, аналогичные облитерирующему бронхиолиту. Однако в научном сообществе в настоящий момент нет единого мнения о релевантности данной модели для изучения облитерирующего бронхиолита и возможности экстраполяции полученных результатов на человека [30, 42]. В модели ортотопической аллогенной трансплантации одного легкого на крысах через 2–3 мес. развивались бронхиолит-подобные изменения, однако, по данным литературы, результаты и их воспроизводимость значительно различаются в зависимости от поставщиков животных и исследовательских центров [30, 49]. Поэтому в научном сообществе нет консенсуса о том, что какая-либо модель трансплантации легких на крысах полностью релевантна для изучения хронического отторжения [30, 42]. Сообщается о попытках приблизить модель на крысах к клинической ситуации путем введения в трахею после аллогенной трансплантации легкого желудочного сока [31].

Использование МНС-несовместимых мышей позволяет получить тяжелое острое отторжение к 7-му дню после трансплантации легкого, однако

почти полное разрушение легочной ткани делает невозможным длительное наблюдение, вследствие чего животное погибает раньше, чем у него разовьется облитерирующий бронхиолит [30, 49]. Такую особенность попытались обойти, использовав не совместимых по минорном комплексу гистосовместимости мышей, благодаря чему развилось умеренное отторжение в течение 1 недели. Перибронхиальный и внутривесicularный фиброз наблюдался к 21–28-му дню [30]. Однако подобные изменения наблюдались только у 50% мышей и только лишь в небольшом количестве дыхательных путей [31]. С целью продления жизни аллографта в модели на МНС-несовместимых мышах использовали иммунносупрессию (циклоспорин + стероиды), что позволило добиться бронхиолитоподобных изменений у 25–50% животных, однако через 12 недель после трансплантации у остальных животных не было признаков облитерирующего бронхиолита или наблюдалась гистологическая картина здорового легкого [30, 49]. Подобные различия связаны с разной степенью достигнутой иммунносупрессии. Суммируя данные литературы, можно заключить, что для изучения фиброза дыхательных путей, характерного для хронического отторжения, следует использовать умеренно МНС-несовместимых мышей, которые имеют не слишком большие различия в антигенном профиле. Подобный подход используется при изучении реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации костного мозга [30]. Пересадка легкого от трансгенных мышей B6D2F1/J реципиентам DBA/2J (H-2-d) позволила получить изменения в дыхательных путях, подобные тем, которые наблюдаются у человека при хроническом отторжении [30].

Фиброзное ремоделирование аллографта является главной причиной хронической дисфункции легочного аллографта, поэтому релевантная модель для доклинических исследований должна воспроизводить фиброз с целью поиска мишеней для терапевтического воздействия. В качестве первого звена развития фиброза выступают мезенхимные клетки [30, 32]. Предполагается, что мезенхимные клетки из донорских легких вносят преобладающий вклад в развитие облитерирующего бронхиолита [30, 32]. В модели гетеротопической трансплантации трахеи мезенхимные клетки, способствовавшие фиброзу, происходили из клеток реципиента [30, 49]. В модели аллогенной ортотопической пересадки легкого на мышах было показано, что клетки, экспрессировавшие коллаген I, были донорского происхождения [30]. Таким образом, при изучении роли мезенхимных клеток в развитии хронического отторжения модель с пересадкой целого легкого является более предпочтительной, чем с пересадкой трахеи, так как

в большей степени отражает клиническую ситуацию [30, 32]. Выбор моделей для изучения механизмов отторжения после пересадки легких представлен в виде схемы на рис. 3.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Американское торакальное общество в 2022 г. выпустило официальный документ с рекомендациями по оценке острого повреждения легких в эксперименте на животных [29]. Документ составлен по результатам опроса 50 экспертов, работающих в области клинической (пульмонология, реаниматология, педиатрия, иммунология и др.) и фундаментальной медицины (клеточная биология, физиология), изучающих острое повреждение легких [29].

В клинической практике острое повреждение легких описывают, используя термин «острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)», однако в моделях на мелких животных отсутствует ряд проявлений ОРДС, поэтому они не могут полностью воспроизвести клиническую ситуацию [2, 29]. Крупные животные в большей степени воспроизводят клинические проявления ОРДС, поэтому результаты экспе-

риментов на крупных животных являются важными для клинического применения [29].

Американское торакальное общество рекомендует использование такой модели острого повреждения легких, которая демонстрирует четыре следующих критерия: гистологические изменения, повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, признаки воспалительного ответа, изменения показателей физиологического функционирования (табл.) [29].

Согласно рекомендациям Американского торакального общества, доклиническая модель острого повреждения легких должна демонстрировать не менее трех из четырех вышеприведенных критериев повреждения легких [29]. Для демонстрации острого повреждения легких достаточно представить результаты измерения как минимум одного параметра для каждого из четырех критериев. В случае доклинического исследования препаратов или трансляции в клиническую практику рекомендуется демонстрация всех четырех критериев повреждения с представлением как минимум одного показателя для каждого критерия [29].

Термин «острое повреждение» предполагает установление некоторых временных рамок от момента воздействия повреждающего фактора до проявления

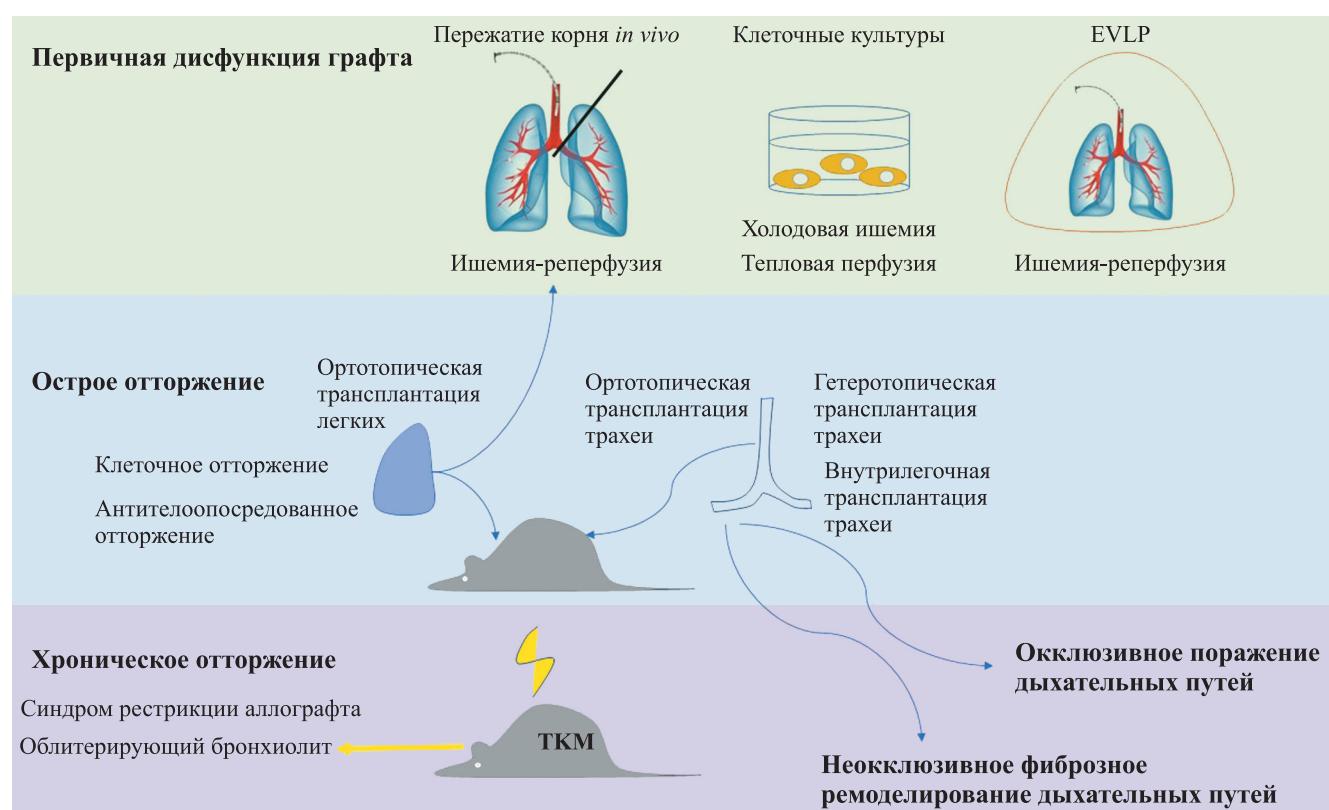


Рис. 3. Моделирование патологических процессов после трансплантации легких. ТКМ – трансплантация костного мозга; EVLP – перфузия легких *ex vivo*

Fig. 3. Modeling of pathological processes after lung transplantation. ТКМ – bone marrow transplantation; EVLP – *ex vivo* lung perfusion

вышеописанных признаков повреждения, однако в настоящий момент точный временной интервал не определен [29, 45]. Некоторые авторы указывают, что повреждение следует считать острым, если признаки повреждения произошли в течение 24 часов после

воздействия неблагоприятного фактора [29]. Другие называют 72 часа, до 7 дней и даже до 10 дней [29]. Таким образом, согласно рекомендациям Американского торакального общества, временной интервал может быть выбран в зависимости от целей иссле-

Таблица

Параметры, отражающие степень повреждения легких в экспериментах на животных
Parameters reflecting the degree of lung injury in animal experiments

Критерий	Параметры
Гистологические изменения	<ul style="list-style-type: none"> – наличие белковой жидкости в альвеолах – признаки повреждения альвеолярного эпителия (гибель клеток, слущивание эпителия, пролиферация альвеолярных эпителиальных клеток II типа) – инфильтрация нейтрофилами – утолщение альвеолярной стенки и/или интерстициальный отек – диффузное повреждение альвеол – гиалиновые мембранны / фибрин в дыхательных путях – эритроциты в дыхательных путях или их экстравазация – нейтрофильная инфильтрация альвеолярных стенок или интерстиция – периваскулярное воспаление, накопление нейтрофилов в сосудах – периваскулярный отек – опеченение – ослабление или потеря межклеточных контактов – микротромбы
Повреждение альвеолярно-капиллярного барьера	<ul style="list-style-type: none"> – повышение концентрации IgM или высокомолекулярных белков плазмы в БАЛ – увеличение соотношения сухой/влажной ткани – увеличение концентрации общего протеина в БАЛ – накопление голубого Эванса в легочном гомогенате – повышение проницаемости легочных сосудов и/или фильтрационного коэффициента – накопление метки в дыхательных путях (флюоресцентных меток, альбумин меченный I-131) – поступление через барьер высокомолекулярных соединений (≥ 70 kD, например Декстран) – накопление метки, введенной в дыхательные пути в кровотоке – наличие маркеров повреждения дыхательных путей (RAGE, SP-D, KL-6) – эритроциты/кровь в просвете дыхательных путей – повышение концентрации RAGE в БАЛ – проникновение высокомолекулярных меток (>300 kD) через барьер – снижение функции сурфактанта
Воспалительный ответ	<ul style="list-style-type: none"> – повышение концентрации хемокинов и цитокинов – увеличение количества нейтрофилов в БАЛ или легочной ткани (абсолютное количество или концентрации/активности нейтрофильной эластазы или миелопероксидазы) – увеличение провоспалительной субпопуляции моноцитов и макрофагов (и/или лимфоциты) в БАЛ или легочной ткани – экспрессия молекул адгезии эндотелиальных клеток – изменения активности провоспалительных генов – активация инфламмасом – митохондриальная дисфункция – нейтрофильные внеклеточные ловушки
Изменения физиологических показателей функционирования	<ul style="list-style-type: none"> – насыщение артериальной крови кислородом – снижение комплаенса (растяжимости) – изменение клиренса альвеолярной жидкости – снижение оксигенации, определенной неинвазивными методами – ухудшение показателей дыхания – изменения легких на рентгене – увеличение насыщения углекислотой крови / нарастание мертвого пространства легких – потеря массы тела – нарушение функции различных органов – нарушение системной гемодинамики

Примечание. KL-6 – сиалированный углеводный антиген; RAGE – рецепторы конечных продуктов гликирования; SP-D – сурфактантный белок D; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; MCP – моноцитарный хемотаксический белок.

Note. KL-6 – Krebs von den Lungen-6; RAGE – receptors for advanced glycation end products; SP-D – surfactant protein D; БАЛ – bronchoalveolar lavage; MCP – monocyte chemotactic protein.

дования, полагая, что интервал в 24 часа слишком строгий [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для изучения ПДГ могут быть рекомендованы модели *in vitro* и *in vivo*, а именно операции с пережатием корня легкого без трансплантации легкого либо ортоптическая трансплантация легкого. Возможно также использование *ex vivo* перфузии легкого (EVLP).

Для изучения острого отторжения рекомендуются модель гетеротопической трансплантации трахеи, а также более технически сложная ортоптическая трансплантация трахеи. Для изучения иммунологической толерантности также подходит ортоптическая трансплантация легкого.

Облитерирующий бронхиолит в терминальных бронхиолах может быть смоделирован в опытах с гетеротопической трансплантацией трахеи. Ортоптическая трансплантация трахеи позволяет изучать поражение крупных дыхательных путей при хроническом отторжении, однако окклюзивное поражение при этом не наблюдается. Ортоптическая аллогенная трансплантация легкого на мышах – чрезвычайно технически сложная модель для изучения хронического отторжения, при этом характеризуется нестабильностью и разнородностью получаемых результатов. Следует также отметить, что в настоящее время не удовлетворена потребность в модели, воспроизводящей синдром рестрикции аллографта.

Для определения тяжести повреждения трансплантата после пересадки легких в экспериментальных моделях используются не менее трех или четырех критериев, включая гистологические изменения, повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, признаки воспаления, изменения физиологических показателей. Требуется дальнейшая разработка моделей, воспроизводящих патологические процессы, развивающиеся у пациентов после трансплантации легких.

Работа выполнена в рамках приоритетного государственного задания 720000Ф.99.1.БН62АБ22000 «Разработка универсального метода мультиорганной консервации донорских органов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Акопов АЛ, Ильин АА, Сидельникова ЭВ. Трансплантация и реконструкция трахеи: состояние проблемы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022; 21 (1): 87–94. *Akopov AL, Ilin AA, Sidelnikova EV. Tracheal transplantation and reconstruction: state of the problem. Regional blood circulation and microcirculation*. 2022; 21 (1): 87–94. [In Russ, English abstract]. doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94.
2. Bilodeaux J, Farooqi H, Osovskaya M, Sosa A, Wallbank A, Knudsen L et al. Differential effects of two-hit models of acute and ventilator-induced lung injury on lung structure, function, and inflammation. *Front Physiol*. 2023; 14: 1217183.
3. Boehler A, Chamberlain D, Kesten S, Slutsky AS, Liu M, Keshavjee S. Lymphocytic airway infiltration as a precursor to fibrous obliteration in a rat model of bronchiolitis obliterans. *Transplantation*. 1997; 64 (2): 311–317.
4. Bribriesco AC, Li W, Nava RG, Spahn JH, Kreisel D. Experimental models of lung transplantation. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013; 5 (1): 266–272.
5. Burkhanova U, Harris A, Leir SH. Enhancement of airway epithelial cell differentiation by pulmonary endothelial cell co-culture. *Stem Cell Res*. 2022; 65: 102967.
6. Calabrese DR, Tsao T, Magnen M, Valet C, Gao Y, Malavia B et al. NKG2D receptor activation drives primary graft dysfunction severity and poor lung transplantation outcomes. *JCI Insight*. 2022; 7 (24): e164603. doi: 10.1172/jci.insight.164603. PMID: 36346670; PMCID: PMC9869973.
7. Chang SH, Chan J, Patterson GA. History of Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2023; 44 (1): 1–13.
8. Cheon IS, Son YM, Sun J. Tissue-resident memory T cells and lung immunopathology. *Immunol Rev*. 2023; 316 (1): 63–83.
9. Danielson A, Liu L, Shontz KM, Syed H, Dharmadhikari S, Reynolds SD et al. Spatial and Temporal Analysis of Host Cells in Tracheal Graft Implantation. *Laryngoscope*. 2021; 131 (2): E340–E345.
10. Dasgupta S, Dayagi DY, Haimovich G, Wyler E, Olander T, Singer RH et al. Global analysis of contact-dependent human-to-mouse intercellular mRNA and lncRNA transfer in cell culture. *Elife*. 2023; 12: e83584.
11. Den Hondt M, Vanaudenaerde B, Verbeken E, Vranckx JJ. Requirements for Successful Trachea Transplantation: A Study in the Rabbit Model. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 141 (6): 845e–856e.
12. Diamond JM, Cantu E, Porteous MK, Suzuki Y, Meyer KC, Lederer DJ et al. Clinical Trials in Organ Transplantation I. Peripheral Blood Gene Expression Changes Associated With Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2017; 17 (7): 1770–1777.
13. Diel R, Simon S, Gottlieb J. Chronic Lung Allograft Dysfunction Is Associated with Significant Disability after Lung Transplantation – A Burden of Disease Analysis in 1025 Cases. *Adv Respir Med*. 2023; 91 (5): 432–444.
14. Есипова ОЮ, Богданов ВК, Есипов АС, Кулешов АП, Бучнев АС, Волкова ЕА и др. Разработка нового малообъемного оксигенатора и создание гидродинамического стенда для *ex vivo* перфузии легких на мелких животных. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 106–112. *Esipova OYu, Bogdanov VK, Esipov AS, Kuleshov AP, Buchnev AS, Volkova EA et al. Development of a new low-*

- volume oxygenator and creation of a hydrodynamic test bench for *ex vivo* lung perfusion in small animals. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 106–112. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-106-112.
15. Fan K, Qiao XW, Nie J, Yuan L, Guo HZ, Zheng ZK et al. Orthotopic and heterotopic tracheal transplantation model in studying obliterative bronchiolitis. *Transpl Immunol*. 2013; 28 (4): 170–175.
 16. Galagudza MM, Blokhin IO, Shmonin AA, Mischenko KA. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008; 8 (1): 47–65. doi: 10.2174/187152908783884966. PMID: 18336253.
 17. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российской 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. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
 18. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пацков ИВ, Грудинин НВ, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ и др. Оценка эффективности разработанного перфузионного раствора для нормотермической *ex vivo* перфузии легких по сравнению со Steen SolutionTM (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 82–89. Gautier SV, Tsirulnikova OM, Pashkov IV, Grudinin NV, Oleshkevich DO, Bondarenko DM et al. Evaluation of the efficacy of a novel perfusion solution for normothermic *ex vivo* lung perfusion compared with Steen solutionTM (animal experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (3): 82–89. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-82-89.
 19. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пацков 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, Tsirulnikova 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. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-94-101.
 20. Giannou AD, Ohm B, Zazara DE, Lucke J, Zhang T, Sabihi M et al. Protocol for orthotopic single-lung transplantation in mice as a tool for lung metastasis studies. *STAR Protoc*. 2023; 4 (4): 102701.
 21. Habert P, Chetrit E, Coiffard B, Bregeon F, Thomas P, Loundou A et al. Early chest CT abnormalities to predict the subsequent occurrence of chronic lung allograft dysfunction. *Insights Imaging*. 2023; 14 (1): 154. doi: 10.1186/s13244-023-01509-3. PMID: 37741923; PMCID: PMC10517910.
 22. Halverson LP, Hachem RR. Antibody-Mediated Rejection: Diagnosis and Treatment. *Clin Chest Med*. 2023; 44 (1): 95–103.
 23. Jin X, Kaes J, Van Slambrouck J, Inci I, Arni S, Geudens V et al. Comprehensive Review on the Surgical Aspect of Lung Transplant Models in Mice and Rats. *Cells*. 2022; 11 (3): 480. doi: 10.3390/cells11030480. PMID: 35159289; PMCID: PMC8833959.
 24. Jungraithmayr WM, Korom S, Hillinger S, Weder W. A mouse model of orthotopic, single-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137 (2): 486–491.
 25. Kanou T, Ohsumi A, Kim H, Chen M, Bai X, Guan Z et al. Inhibition of regulated necrosis attenuates receptor-interacting protein kinase 1-mediated ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (10): 1261–1270.
 26. Karpov AA, Vachrushev NS, Shileno LA, Smirnov SS, Bunenkov NS, Butskih MG et al. Sympathetic Denervation and Pharmacological Stimulation of Parasympathetic Nervous System Prevent Pulmonary Vascular Bed Remodeling in Rat Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023; 10 (2): 40. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09014. PMID: 35295664; PMCID: PMC8919224.
 27. Karpov AA, Vaulina DD, Smirnov SS, Moiseeva OM, Galagudza MM. Rodent models of pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heliyon*. 2022; 8 (3): e09014. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09014. PMID: 35295664; PMCID: PMC8919224.
 28. Krupnick AS, Lin X, Li W, Okazaki M, Lai J, Sugimoto S et al. Orthotopic mouse lung transplantation as experimental methodology to study transplant and tumor biology. *Nat Protoc*. 2009; 4 (1): 86–93. doi: 10.1038/nprot.2008.218. PMID: 19131960; PMCID: PMC3848695.
 29. Kulkarni HS, Lee JS, Bastarache JA, Kuebler WM, Downey GP, Albaiceta G et al. Update on the Features and Measurements of Experimental Acute Lung Injury in Animals: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022; 66 (2): e1–e14. doi: 10.1165/rccb.2021-0531ST. PMID: 35103557; PMCID: PMC8845128.
 30. Lama VN, Belperio JA, Christie JD, El-Chemaly S, Fishbein MC, Gelman AE et al. Models of Lung Transplant Research: a consensus statement from the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *JCI Insight*. 2017; 2 (9): e93121. doi: 10.1172/jci.insight.93121. PMID: 28469087; PMCID: PMC5414568.
 31. Li B, Hartwig MG, Appel JZ, Bush EL, Balsara KR, Holzknecht ZE et al. Chronic aspiration of gastric fluid induces the development of obliterative bronchiolitis in rat lung transplants. *Am J Transplant*. 2008; 8 (8): 1614–1621.
 32. Li X, Wu J, Zhu S, Wei Q, Wang L, Chen J. Intragraft immune cells: accomplices or antagonists of recipient

- derived macrophages in allograft fibrosis? *Cell Mol Life Sci.* 2023; 80 (7): 195.
33. Li X, Zhao Y, Sun W, Zhang C, Yu Y, Du B et al. Neutrophil depletion attenuates antibody-mediated rejection in a renal transplantation mouse model. *Clin Exp Immunol.* 2024; 216 (2): 211–219. doi: 10.1093/cei/uxad128. Epub ahead of print. PMID: 38150328.
34. Liao M, Wang C, Zhang M, Qiao K. Insight on immune cells in rejection and infection postlung transplant. *Immun Inflamm Dis.* 2023; 11 (7): e868.
35. Looby N, Roszkowska A, Yu M, Rios-Gomez G, Pipkin M, Bojko B et al. In vivo solid phase microextraction for therapeutic monitoring and pharmacometabolomic fingerprinting of lung during *in vivo* lung perfusion of FOLFOX. *J Pharm Anal.* 2023; 13 (10): 1195–1204.
36. Lunardi F, Vedovelli L, Pezzuto F, Le Pavec J, Dorfmuller P, Ivanovic M et al. Assessing the Role of Phosphorylated S6 Ribosomal Protein in the Pathological Diagnosis of Pulmonary Antibody-Mediated Rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2024; 43 (3): 403–413. doi: 10.1016/j.healun.2023.10.002. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37806601.
37. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20 (4): 510–519.
38. Готье СВ, Пашков ИВ, Богданов ВК, Оleshkevич 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. Gauquier SV, Pashkov IV, Bogdanov VK, Oleshkevich DO, Bondarenko DM, Mozheiko NP et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (2): 158–166. doi: 10.15825/1995-1191-2023-2-158-166.
39. Rizo-Tellez SA, Sekheri M, Filep JG. Myeloperoxidase: Regulation of Neutrophil Function and Target for Therapy. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (11): 2302. doi: 10.3390/antiox11112302. PMID: 36421487; PMCID: PMC9687284.
40. Sato M, Keshavjee S, Liu M. Translational research: animal models of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9 (9): 1981–1987.
41. Shah DD, Raghani NR, Chorawala MR, Singh S, Prajapati BG. Harnessing three-dimensional (3D) cell culture models for pulmonary infections: State of the art and future directions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023; 396 (11): 2861–2880.
42. Shen Z, Xia T, Zhao J, Pan S. Current status and future trends of reconstructing a vascularized tissue-engineered trachea. *Connect Tissue Res.* 2023; 64 (5): 428–444.
43. Smith P, Jeffers LA, Koval M. Measurement of Lung Vessel and Epithelial Permeability *in vivo* with Evans Blue. *Methods Mol Biol.* 2021; 2367: 137–148.
44. Stocco E, Barbon S, Mammana M, Zambello G, Contran M, Parnigotto PP et al. Preclinical and clinical orthotopic transplantation of decellularized/engineered tracheal scaffolds: A systematic literature review. *J Tissue Eng.* 2023; 14: 20417314231151826.
45. Sun B, Lei M, Zhang J, Kang H, Liu H, Zhou F. Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen? *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1289194.
46. Sun F, Shen Z, Zhang B, Lu Y, Shan Y, Wu Q et al. Biomimetic *in situ* tracheal microvascularization for segmental tracheal reconstruction in one-step. *Bioeng Transl Med.* 2023; 8 (4): e10534.
47. Tian D, Shiiya H, Sato M, Nakajima J. Rat lung transplantation model: modifications of the cuff technique. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (6): 407.
48. Traxler D, Schweiger T, Schwarz S, Schuster MM, Jaksch P, Lang G et al. The Lymphatic Phenotype of Lung Allografts in Patients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Restrictive Allograft Syndrome. *Transplantation.* 2017; 101 (2): 310–315.
49. Tseng HT, Lin YW, Huang CY, Shih CM, Tsai YT, Liu CW et al. Animal Models for Heart Transplantation Focusing on the Pathological Conditions. *Biomedicines.* 2023; 11 (5): 1414. doi: 10.3390/biomedicines11051414. PMID: 37239085; PMCID: PMC10216327.
50. Wong A, Liu M. Inflammatory responses in lungs from donation after brain death: Mechanisms and potential therapeutic targets. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40 (9): 890–896.
51. Zhao Y, Main K, Aujla T, Keshavjee S, Liu M. Necrosis in Organ Transplantation: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Cells.* 2023; 12 (18): 2296. doi: 10.3390/cells12182296.

Статья поступила в редакцию 28.05.2024 г.
The article was submitted to the journal on 28.05.2024



ПАМЯТИ ПАВЛА ЯКОВЛЕВИЧА ФИЛИПЦЕВА

2 августа 2024 года на 78-м году ушел из жизни выдающийся хирург-трансплантолог, стоявший у истоков и много сделавший для развития трансплантологии в нашей стране, доктор медицинских наук Павел Яковлевич Филиппцев.

Павел Яковлевич окончил 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова в 1971 году. Его яркая биография вместила работу под руководством академика Валерия Ивановича Шумакова в 1974–1983 гг. в Институте трансплантации и искусственных органов, где он сформировался как талантливый хирург-

трансплантолог, новатор и клиницист, выполнял редкие по тем временам операции по пересадке трупной почки.

В 1983 году Павел Яковлевич возглавил отделение хронического диализа и пересадки почки в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Под его руководством отделение стало одним из крупнейших межрегиональных центров трансплантации почки, где выполнялось до 150 операций в год.

С 1994 года профессиональная деятельность Павла Яковлевича была связана с Московским центром трансплантации почки при 7-й ГКБ, который он организовал и возглавлял на протяжении многих лет; к началу 2000 года Центр вошел в число крупнейших трансплантационных центров России.

Основные направления научной и профессиональной деятельности П.Я. Филиппцева посвящены проблемам сосудистого доступа при гемодиализе и трансплантации почки. В 1989 году он защитил докторскую диссертацию «Клиника, диагностика и лечение хирургических осложнений у больных на гемодиализе и после трансплантации почки».

Павел Яковлевич Филиппцев много сделал для того, чтобы трансплантация стала реальностью в нашей стране, и лично выполнил более 1000 трансплантаций почки. В 2009 году на юбилейной конференции «Трансплантология, XXI век», посвященной 40-летию ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Павел Яковлевич Филиппцев стал одним из первых заслуженных трансплантологов, награжденных медалью «Академик В.И. Шумаков» за личный вклад в развитие клинической трансплантологии.

Обладая талантом врача, блестящей хирургической техникой, Павел Яковлевич был яркой и интересной личностью, талантливым рассказчиком, щедро делился своей энергией и оптимизмом с коллегами, учениками, молодыми врачами. Таким мы его и будем помнить – талантливым врачом, выдающимся хирургом, учителем и ярким человеком.

Добрая и светлая память о Павле Яковлевиче Филиппцеве навсегда сохранится в сердцах коллег, благодарных учеников, спасенных пациентов.

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 Российской трансплантологической 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, Филипцев ПЯ, Перлин ДВ, Кулакчов СМ. Лечение структур мочеточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42–45. *Trapeznikova MF, Filipstev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie struktur 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, Цибульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsirulnikova 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 prognozirovaniyu 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 19.09.24.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД № 06059 от 16.10.01 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514,

тел.: +7 (915) 730-10-37, +7 (910) 647-49-85

E-mail: triadatver@yandex.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Заказ 38192