

# ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2024. Том XXVI. № 4

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

## Главный редактор – С.В. Готье

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

## Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко

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

## Ответственный секретарь – Е.А. Стаханова

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

## Заведующая редакцией – Н.Ш. Бегмуродова

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- С.Ф. Багненко** (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор  
**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. № 4

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

## Editor-in-Chief – S.V. Gautier

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

## Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko

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

## Scientific Editor – E.A. Stakhanova

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

## Managing Editor – N.Sh. Begmurodova

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

## EDITORIAL COUNCIL

- S.F. Bagnenko** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences  
**A.V. Vasiliev** (Moscow, Russia) – PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences  
**L.A. Gabbasova** (Moscow, Russia) – MD, PhD  
**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. Борзенко** (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. Халилулин** (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. Tsurulnikova** (Moscow, Russia) – MD, PhD, (editor of the section «Clinical transplantology»)  
**A.O. Shevchenko** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences (editor of the section «Heart transplantation and assisted circulation»)

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

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

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

ISSN 1995-1191

### Адрес для корреспонденции:

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

### Address for correspondence:

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

Подписной индекс в каталоге почты России – ПН380

# СОДЕРЖАНИЕ

## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

XII Всероссийский съезд трансплантологов  
(с международным участием)

*С.В. Готье*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Трансплантация почки у детей  
с компрометированной нижней полой веной:  
уникальный опыт НМИЦ ТИО имени академика  
В.И. Шумакова

*Д.А. Сайдулаев, А.А. Жариков, А.А. Карташев,  
П.М. Гаджиева, А.Р. Карапатьян*

Влияние интраоперационной оценки  
артериального кровотока в трансплантате почки  
на развитие сосудистых осложнений и методы  
их профилактики

*А.А. Жариков, Д.А. Банкеев, И.Р. Курбангулов,  
Д.В. Куковьякин, А.Р. Карапатьян, М.А. Петряев,  
А.А. Карташев, З.А. Порчхидзе, Д.А. Сайдулаев*

Ранние исходы трансплантации почки  
реципиентам с сахарным диабетом 1-го типа  
и хронической болезнью почек 5-й стадии  
в исходе диабетической нефропатии

*К.Е. Лазарева, И.В. Дмитриев, А.Г. Балкаров,  
Н.В. Шмарина, Н.С. Журavelь, Ю.А. Анисимов,  
В.О. Александрова*

Трансплантация правой доли печени от живого  
донора – опыт отделения гепатобилиарной  
хирургии

*К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков*

Периоперационная профилактика  
ишемически-реперфузионного повреждения  
почки

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак,  
В.В. Перепелица, А. Бештоев, Т.А. Леявина*

Особенности этиологии, патогенеза  
и эпидемиологии почечно-клеточного рака  
трансплантированной почки

*Р.Н. Трушкин, Т.К. Исаев, А.А. Соколов*

Редкий случай резекции трансплантированной  
печени по поводу метакронного колоректального  
метастаза (de novo)

*В.Е. Загайнов, Н.М. Киселев, Д.В. Комаров,  
С.А. Васенин, Э.А. Ашимов, Д.С. Мялик,  
С.В. Гамаюнов, С.В. Романов, Е.Н. Рябова*

Фульминантный эмфизематозный пиелонефрит  
почечного трансплантата (клиническое  
наблюдение и обзор литературы)

*Р.Н. Трушкин, С.С. Андреев, Н.И. Белавина,  
Т.К. Исаев, Д.Е. Оконская, Е.С. Столяревич,  
Н.Н. Клочкова, М.А. Лысенко*

# CONTENTS

## EDITORIAL

- 6 The 12th All-russian congress of transplantologists  
(with international participants)  
*S.V. Gautier*

## CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

- 8 Kidney transplantation in children  
with a compromised inferior vena cava:  
a unique experience at Shumakov Research  
Center  
*D.A. Saydulaev, A.A. Zharikov, A.A. Kartashev,  
P.M. Gadzhieva, A.R. Karapityan*
- 14 Impact of intraoperative assessment of renal  
allograft arterial blood flow on vascular  
complications and their prevention strategies  
*A.A. Zharikov, D.A. Bankeev, I.R. Kurbangulov,  
D.V. Kukovyakin, A.R. Karapityan, M.A. Petryaev,  
A.A. Kartashev, Z.A. Porchkhidze, D.A. Saydulaev*
- 24 Early outcomes of kidney transplantation  
in recipients with type 1 diabetes mellitus  
and end-stage kidney disease resulting  
from diabetic nephropathy  
*K.E. Lazareva, I.V. Dmitriev, A.G. Balkarov,  
N.V. Shmarina, N.S. Zhuravel, Yu.A. Anisimov,  
V.O. Alexandrova*
- 33 Right lobe living donor liver transplantation –  
experience from the Department of Hepatobiliary  
Surgery  
*K.O. Semash, T.A. Dzhambekov*
- 46 Perioperative prophylaxis of renal  
ischemia-reperfusion injury  
*S.V. Popov, R.G. Guseinov, K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa,  
A. Beshtoev, T.A. Lelyavina*
- 61 Features of the etiology, pathogenesis  
and epidemiology of renal cell carcinoma  
in kidney transplant recipients  
*R.N. Trushkin, T.K. Isaev, A.A. Sokolov*
- 69 A rare case of transplant hepatectomy  
for metachronous colorectal cancer metastasis  
(de novo)  
*V.E. Zagainov, N.M. Kiselev, D.V. Komarov, S.A. Vasenin,  
E.A. Ashimov, D.S. Myalik, S.V. Gamayunov,  
S.V. Romanov, E.N. Ryabova*
- 77 Fulminant emphysematous pyelonephritis  
in a transplant kidney (clinical observation  
and literature review)  
*R.N. Trushkin, S.S. Andreev, N.I. Belavina, T.K. Isaev,  
D.E. Okonskaya, E.S. Stolyarevich, N.N. Klochkova,  
M.A. Lysenko*

Трансплантация почки  
в одном трансплантационном центре:  
результаты, выводы, перспективы  
*М.Ш. Хубутия, И.В. Дмитриев, А.Г. Балкаров,  
Ю.А. Анисимов, Н.В. Шмарина, Н.В. Загородникова,  
Н.В. Боровкова, М.Г. Минина, Д.В. Лоньшаков,  
В.О. Александрова, В.В. Смирнова, А.У. Рустамбек*

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Трансплантация сердца у пациентов,  
перенесших экстракорпоральную  
сердечно-легочную реанимацию  
при интрагоспитальной остановке эффективного  
кровообращения

*В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, А.К. Солодовникова,  
А.С. Епремян, А.А. Кузнецова, А.С. Игнаткина,  
Г.Б. Глинкин, С.А. Будагаев*

Десятилетний опыт ортотопической  
трансплантации сердца в Кузбассе

*Л.С. Барбараш, О.Л. Барбараш, Е.В. Григорьев,  
Д.Л. Шукевич, Т.Б. Печерина, М.Г. Зинец,  
А.В. Сотников, И.К. Халивопуло, Т.С. Головина,  
Е.М. Кургузова, А.В. Иванова, Ю.С. Игнатова,  
А.В. Юркина, Д.П. Голубовская, П.Г. Парфенов,  
Ю.И. Гусельникова, Е.В. Дрень*

Полипрагмазия, терапевтическая инертность  
и приверженность реципиентов сердца  
к медикаментозной терапии

*И.И. Муминов, А.О. Шевченко, В.Н. Попцов,  
Н.Н. Колоскова, А.А. Юсова, С.А. Саховский,  
Д.Д. Уварова*

Разработка экстракорпорального насоса  
для системы ЭКМО

*А.П. Кулешов, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов,  
А.С. Бучнев, О.Ю. Есипова*

Влияние длительной консервации сердечного  
трансплантата на активацию белков адгезии  
и синтетическую эндотелиальную функцию

*М.О. Жулков, Н.А. Кармадонова, М.А. Суковцева,  
И.И. Ким, О.В. Повещенко, И.С. Зыков, А.Р. Таркова,  
Д.А. Сирота, А.В. Протопопов, А.Г. Макаев,  
Ф.Ю. Косимов, М.Н. Муртазалиев, А.В. Гусева,  
Х.А. Агаева*

Современные экстракорпоральные  
системы вспомогательного кровообращения  
(центробежные насосы и оксигенаторы).

Обзор литературы

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

## РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Биодеградируемые изделия из натурального  
шелка для регенеративной медицины

*Е.И. Подболотова, О.И. Агапова*

90 Single-center experience in kidney transplantation:  
outcomes, conclusions, and perspectives  
*M.Sh. Khubutia, I.V. Dmitriev, A.G. Balkarov,  
Yu.A. Anisimov, N.V. Shmarina, N.V. Zagorodnikova,  
N.V. Borovkova, M.G. Minina, D.V. Lonshakov,  
V.O. Aleksandrova, V.V. Smirnova, A.U. Rustambek*

## HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

100 Heart transplantation in patients undergoing  
extracorporeal cardiopulmonary resuscitation  
in in-hospital cardiac arrest

*V.N. Poptsov, E.A. Spirina, A.K. Solodovnikova,  
A.S. Epremyan, A.A. Kuznetsova, A.S. Ignatkina,  
G.B. Glinkin, S.A. Budagaev*

110 10-year experience in orthotopic heart  
transplantation in Kuzbass

*L.S. Barbarash, O.L. Barbarash, E.V. Grigoriev,  
D.L. Shukevich, T.B. Pecherina, M.G. Zinets,  
A.V. Sotnikov, I.K. Halivopulo, T.S. Golovina,  
E.M. Kurguzova, A.V. Ivanova, Yu.S. Ignatova,  
A.V. Yurkina, D.P. Golubovskaya, P.G. Parfenov,  
Yu.I. Guseynikova, E.V. Dren*

122 Polypharmacy, therapeutic inertia, and adherence  
of heart recipients to drug therapy

*I.I. Muminov, A.O. Shevchenko, V.N. Poptsov,  
N.N. Koloskova, A.A. Yusova, S.A. Sakhovskiy,  
D.D. Uvarova*

133 Development of an extracorporeal pump  
for ECMO systems

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

140 Effect of prolonged cardiac graft preservation  
on adhesion protein activation and synthetic  
endothelial function

*M.O. Zhulkov, N.A. Karmadonova, M.A. Surovtseva,  
I.I. Kim, O.V. Poveshchenko, I.S. Zykov, A.R. Tarkova,  
D.A. Sirota, A.V. Protopopov, A.G. Makaev,  
F.Yu. Kosimov, M.N. Murtazaliev, A.V. Guseva,  
K.A. Agaeva*

149 Modern extracorporeal circulatory support systems  
(centrifugal pumps and oxygenators).  
Literature review

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

## REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

157 Biodegradable silk-based products for regenerative  
medicine

*E.I. Podbolotova, O.I. Agapova*

## ТРАНСПЛАНТОМИКА

Фиброз нативной печени у детей – реципиентов печени: связь с генетическим полиморфизмом гена *TGFBI*

*О.М. Цирульников, О.Е. Гичкун, Р.М. Курабекова, Е.А. Стаханова, И.Е. Пащикова, Е.А. Вакурова, О.П. Шевченко*

## ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

Первый опыт нормотермической машинной перфузии почки *ex vivo* (клинический случай)

*А.В. Шабунин, М.Г. Минина, П.А. Дроздов, В.М. Севостьянов, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, Д.А. Банкеев, Э.А. Тенчурина*

Транслокация кишечной микрофлоры у умерших органных доноров

*О.В. Петкевич, В.М. Мицура, В.Н. Мартинков, Д.Л. Дугин, З.А. Дундаров*

Продвижение идеи донорства органов в России: проблемы и перспективы

*Г.Н. Комкова, Е.Н. Тогузеева, А.В. Басова, М.С. Карамышева*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования нового комбинированного раствора на основе декстрана-40 на модели мелких лабораторных животных

*Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, И.В. Пашков, О.Ю. Есипова, А.П. Кулешов, Н.П. Можейко, Е.А. Волкова, С.В. Готье*

## СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Способ численной оценки влияния кальцификаций на биомеханику ксеноперикардальных протезов клапанов сердца

*П.С. Онищенко, К.Ю. Клышников, А.А. Хромов, А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, Е.А. Овчаренко*

## ИТОГИ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ XII ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

### ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

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

Перечень материалов, опубликованных в 2024 году в журнале «Вестник трансплантологии и искусственных органов»

## TRANSPLANTOMICS

166 Native liver fibrosis in pediatric liver recipients: association with genetic polymorphism in the *TGFBI* gene

*O.M. Tsiurulnikova, O.E. Gichkun, R.M. Kurabekova, E.A. Stakhanova, I.E. Pashkova, E.A. Vakurova, O.P. Shevchenko*

## ORGAN DONATION

171 The first experience in normothermic *ex vivo* kidney perfusion (case report)

*A.V. Shabunin, M.G. Minina, P.A. Drozdov, V.M. Sevostyanov, N.V. Grudinin, V.K. Bogdanov, D.A. Bankeev, E.A. Tenchurina*

178 Bacterial translocation in deceased organ donors

*O.V. Petkevich, V.M. Mitsura, V.N. Martinkov, D.L. Dugin, Z.A. Dundarov*

184 Promoting organ donation in Russia: problems and prospects

*G.N. Komkova, E.N. Toguzaeva, A.V. Basova, M.S. Karamysheva*

## EXPERIMENTAL RESEARCH

189 Experimental study of a new dextran-40-based combined solution on a small laboratory animal model

*N.V. Grudinin, V.K. Bogdanov, I.V. Pashkov, O.Yu. Esipova, A.P. Kuleshov, N.P. Mozheiko, E.A. Volkova, S.V. Gautier*

## RELATED DISCIPLINES

201 Numerical assessment of the effect of xenopericardial bioprosthetic heart valve calcifications on its biomechanics

*P.S. Onishchenko, K.Yu. Klyshnikov, A.A. Khromov, A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, T.N. Akentieva, E.A. Ovcharenko*

## 212 RESULTS OF THE POSTER SESSION OF THE 12-TH ALL-RUSSIAN CONGRESS OF TRANSPLANTOLOGIST

### INFORMATION

240 Instructions to authors

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

246 List of articles, published in 2024 in «Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs»

## XII ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ (С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ)

## THE 12TH ALL-RUSSIAN CONGRESS OF TRANSPLANTOLOGISTS (WITH INTERNATIONAL PARTICIPANTS)

### *Глубокоуважаемые коллеги!*

30 сентября – 2 октября 2024 года в Москве состоялся XII Всероссийский съезд трансплантологов с международным участием, приуроченный к 55-летию Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России (юбилею НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова была посвящена страница главного редактора в предыдущем номере нашего журнала).

Всероссийские съезды и конгрессы трансплантологов проводятся традиционно, но в этом году событие получилось особенно праздничным и знаменательным. Во-первых, благодаря юбилейным торжествам, приветствиям и награждениям, которыми были отмечены весь коллектив, руководство Центра и многие заслуженные сотрудники, а также в силу важности и высокого качества профессиональной информации, представленной на съезде. В программу съезда вошли анализ и обсуждение новейших достижений трансплантологии:

- уникальный клинический опыт трансплантации сердца с обсуждением широкого круга проблем – от пригодности донорского сердца для трансплантации до лечения кардиопатии сердечного трансплантата в отдаленные сроки;
- применение вспомогательного кровообращения у взрослых и детей, с трансляцией операции по имплантации отечественной системы механического кровообращения, разработанной в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России;
- анализ 10-летнего опыта трансплантации легких в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова; мастер-класс по интервенционной бронхоскопии в трансплантации легких;



### *Dear colleagues,*

The city of Moscow hosted the 12th All-Russian Congress of Transplantologists from September 30 to October 2, 2024. The international event was held to celebrate the 55th anniversary of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs («Shumakov Center»). This anniversary was commemorated on the Editor-in-Chief's page in the last issue of our journal.

All-Russian congresses and conventions of transplantologists are traditional events, but this year's event was particularly festive and noteworthy. This was so firstly due to the anniversary festivities, welcoming speeches and awards that were given to the entire Shumakov Center staff and management, as well as many distinguished employees, and because of the importance and high quality of the expert knowledge presented at the Congress. The program of the event featured some analysis and conversation about the most recent advancements in transplantology such as:

- Exceptional clinical experience in heart transplantation with a discussion of a wide range of transplant topics – from suitability of donor heart for transplantation to long-term management of transplant cardiomyopathy;
- The use of assisted circulation in adults and children, along with a broadcast of the procedure on implantation of a Russian-made mechanical circulatory system, developed at Shumakov Center;
- A review of Shumakov Center's ten years of lung transplant experience; a master class on interventional bronchoscopy in lung transplantation;

– *актовая лекция почетного профессора Б.Л. Миронкова – «Эндоваскулярная хирургия в трансплантологической практике».*

*Обсуждались новые подходы к решению «старых» проблем при трансплантации печени, с демонстрацией операции по лапароскопическому изъятию левого латерального сектора печени у родственного донора;*

– *важные вопросы физической, социально-педагогической, психологической реабилитации маленьких пациентов после трансплантации органов;*

– *иммунологические и другие факторы риска в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов;*

– *технологии клеточной, тканевой инженерии и регенеративной медицины для компенсации или замены функций пораженных органов и тканей человека на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях и многое другое.*

*Участникам была предоставлена возможность посещения 23 мероприятий с разнообразной тематикой, в рамках которых прозвучало более 120 докладов, посвященных медицинским, организационным аспектам оказания трансплантологической помощи и донорства органов. Специалисты со всей страны и из зарубежья приняли участие в конференциях, методических совещаниях, семинарах, «круглых столах», обсуждениях, мастер-классах и постерной сессии.*

*Постерная сессия «Зеркало современной трансплантологии» была посвящена 25-летию журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов». Конкурсная комиссия оценила 30 ранее отобранных для презентации стендовых докладов разных научных школ из разных регионов нашей страны. Грамоту признания коллег получил постер «Лапароскопическая резекция печени у родственного донора с получением трансплантата 2-го сегмента с использованием флуоресцентной навигации», представленный сотрудниками НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Все остальные постеры удостоились публикации в настоящем номере журнала, учитывая их высокие научную ценность и качество оформления.*

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



– *A lecture titled «Endovascular surgery in transplantology practice» by emeritus professor Boris Mironkov.*

– *New approaches to solving «old» problems in liver transplantation were discussed, with a demonstration of a laparoscopic procedure to remove the left lateral sector of the liver from a related donor;*

– *Important issues on physical, socio-pedagogical and psychological rehabilitation of young patients after organ transplantation;*

– *Immunological and other risk factors in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation;*

– *Cellular, tissue engineering, and regenerative medicine technologies to compensate or replace the functions of diseased human organs and tissues at the molecular, cellular and tissue levels, and much more.*

*Participants had the opportunity to attend 23 events covering a range of topics, where more than 120 reports on medical, organizational aspects of transplant care and organ donation were presented. The conferences, methodological meetings, seminars, roundtable discussions, master classes, and a poster session were attended by experts from across the country and overseas.*

*A poster session titled «Mirror of Modern Transplantology» was dedicated to the 25th anniversary of the Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. The competition committee evaluated 30 poster papers from different scientific schools from different regions in Russia, which had been previously selected for presentation. A poster with the title «Laparoscopic hepatectomy in a related donor with an S2 monosegment graft using fluorescence navigation», presented by some personnel at Shumakov Center, was awarded a certificate of recognition by colleagues. All other posters were accepted for publication in this issue of the journal, given their high research value and excellent design.*

*Sincerely,*

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-8-13

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ С КОМПРОМЕТИРОВАННОЙ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНОЙ: УНИКАЛЬНЫЙ ОПЫТ НМИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА

*Д.А. Сайдулаев, А.А. Жариков, А.А. Карташев, П.М. Гаджиева, А.Р. Карапительян*

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

Компрометация нижней полой вены (НПВ) – редкое, но угрожающее состояние у детей с низкой массой тела, которым по жизненным показаниям необходима трансплантация почки. **Цель:** продемонстрировать разработанный комплексный подход к трансплантации почки детям с атрезией НПВ. **Материалы и методы.** В период с декабря 2019-го по апрель 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнено 5 трансплантаций почки детям с атрезией или облитерацией нижней полой вены. Средний возраст детей при трансплантации составил  $4,6 \pm 2,7$  года (диапазон от 1 до 8 лет), масса тела –  $13,5 \pm 4$  кг (от 8,3 до 19,5). **Результаты.** Выполняли вертикальный срединный трансперитонеальный доступ, проводили частичную мобилизацию правой доли печени, а также доступного участка подпеченочного отдела НПВ. Почечный трансплантат располагали справа с формированием венозного анастомоза с доступным участком подпеченочного отдела НПВ. У всех детей отмечалась первичная функция почечных трансплантатов. В течение первого года после трансплантации эпизодов острого отторжения не зарегистрировано. Средняя скорость клубочковой фильтрации почечных графтов у реципиентов через 3 месяца после трансплантации составила  $95,9 \pm 9,6$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>; через 1 год –  $80,6 \pm 26,2$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>. **Заключение.** Венозный отток в доступный сегмент НПВ является более предпочтительным вариантом в случаях, когда подвздошные вены и/или дистальный отдел НПВ скомпрометированы. Трансплантация в левом ортотопическом положении и прочие упомянутые способы реваскуляризации представляют собой комплекс сложных хирургических методик, сопряженных с более высоким риском тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

*Ключевые слова:* трансплантация почки детям, детская трансплантация почки, компрометация нижней полой вены, тромбоз нижней полой вены.

## KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH A COMPROMISED INFERIOR VENA CAVA: A UNIQUE EXPERIENCE AT SHUMAKOV RESEARCH CENTER

*D.A. Saydulaev, A.A. Zharikov, A.A. Kartashev, P.M. Gadzhieva, A.R. Karapityan*

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

Compromised inferior vena cava (IVC) is a rare but life-threatening condition in low-birth-weight children who require kidney transplantation (KT) to survive. **Objective:** to demonstrate a comprehensive approach to KT in children with IVC atresia. **Materials and methods.** In the period from December 2019 to April 2024, 5 kidney transplants were performed in children with atresia or obliteration of the IVC at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. The average age of the children at transplantation was  $4.6 \pm 2.7$  (from 1 to 8 years) years, body weight  $13.5 \pm 4$  (from 8.3 to 19.5) kg. **Results.** Vertical midline transperitoneal approach was performed, the right lobe of the liver, as well as the accessible part of the subhepatic

**Для корреспонденции:** Жариков Андрей Андреевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (962) 983-68-70. E-mail: zharikof94@mail.ru

**Corresponding author:** Andrey Zharikov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (962) 983-68-70. E-mail: zharikof94@mail.ru

IVC were partially mobilized. The renal graft was positioned on the right side with the formation of venous anastomosis with the accessible part of the subhepatic IVC. All the children had primary graft function. There were no acute rejection episodes at year 1 post-transplant. The average renal graft glomerular filtration rates in recipients at 3 months and at 1 year post-transplant were  $95.9 \pm 9.6$  ml/min per  $1.73$  m<sup>2</sup> and  $80.6 \pm 26.2$  ml/min per  $1.73$  m<sup>2</sup>, respectively. **Conclusion.** When the iliac veins and/or distal IVC are compromised, venous outflow into an accessible IVC segment is the preferred option. Transplantation in the left orthotopic position and other mentioned revascularization techniques are complex surgical techniques with a higher risk of thrombotic complications in the early postoperative period.

*Keywords: kidney transplantation in children, pediatric kidney transplantation, inferior vena cava compromise, inferior vena cava thrombosis.*

## ВВЕДЕНИЕ

Компрометация венозной системы, в частности нижней полой вены (НПВ), – редкое, но угрожающее состояние у детей с низкой массой тела, которым по жизненным показаниям необходима трансплантация почки. Врожденные аномалии развития крупных сосудов, предшествующие хирургические вмешательства на брюшной полости и другие причины, такие как многократные и порой длительные размещения временных или постоянных центральных венозных катетеров в системе НПВ для проведения заместительной почечной терапии, могут привести к потере физиологического диаметра просвета или к полной ее облитерации. В большинстве случаев компрометация НПВ ставит под сомнение техническую возможность выполнения трансплантации почки [1].

У детей с массой тела 15 кг и менее необходимо формирование сосудистых анастомозов трансплантата с дистальным отделом аорты и НПВ. В случае трансплантации ребенку с атрезией или отсутствием НПВ при выполнении венозного анастомоза в условиях ограниченного операционного пространства с доступным сегментом центральной или периферической вены нарушение венозного оттока может привести к венозной гипертензии с возможностью последующего тромбоза трансплантата. Таким образом, дети с отсутствующими или тромбированными НПВ ранее относились к группе высокого риска потери трансплантата, и таким пациентам чаще всего в трансплантации было отказано [1–3].

Тем не менее Eneriz-Wiemer et al. [1] сообщили о 6 трансплантациях почек детям с тромбозом нижней полой вены от посмертных доноров, показавших удовлетворительные результаты. Авторы предпочитали использовать небольшие по размеру почечные аллотрансплантаты, чтобы венозный отток не превышал дренажную способность подвздошных или прилежащих коллатеральных вен [2, 4, 5].

В качестве места для венозного анастомоза некоторые авторы использовали открытый сегмент НПВ или подвздошной вены [6], яичниковую вену [7, 8], левую почечную вену, верхнюю или нижнюю брыжечную вену (НБВ) или воротную вену [9–11].

Однако ранее не было сообщений, демонстрирующих общепризнанный хирургический подход к трансплантации почки у пациентов с атрезией или тромбозом НПВ. Таким образом, целью данного исследования было продемонстрировать разработанный в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России комплексный подход к трансплантации почки детям с атрезией НПВ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2019-го по апрель 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнено 5 трансплантаций почки детям с атрезией или облитерацией нижней полой вены. Средний возраст детей при трансплантации составил  $4,6 \pm 2,7$  года (диапазон от 1 до 8 лет), масса тела колебалась от 8,3 до 19,5 кг ( $13,5 \pm 4$ ). Все пациенты находились на заместительной почечной терапии: 4 (80%) реципиента – на перитонеальном диализе (ПД) и 1 (20%) – на программном гемодиализе (ГД). Среди причин развития терминальной стадии болезни почек преимущественно встречалась врожденная аномалия развития мочевыделительной системы – 3 (60%), у 1 (20%) – аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек и у 1 (20%) пациента – инфантильный нефротический синдром. Клинических симптомов тромбоза НПВ не было ни у одного больного. В 4 случаях трансплантация выполнялась от посмертного донора и в 1 случае от живого родственного донора (табл.).

Обследование реципиентов проводилось в соответствии со стандартными протоколами. Всем пациентам на этапе подготовки к трансплантации выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием (компьютерный томограф GE Revolution EVO, General Electric, США) с последующим 3D-моделированием изображений. Контрастное усиление выполнялось с целью визуализации сосудистой архитектоники брюшного отдела аорты и подвздошных артерий, а также НПВ и подвздошных вен для определения предполагаемой зоны формирования сосудистых анастомозов (рис. 1).

Функцию почек оценивали по уровню креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации, рассчитываемой по формуле Шварца. Период наблюдения за пациентами в посттрансплантационном периоде составил от 1 до 55 месяцев ( $23 \pm 19$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У реципиентов выполняли вертикальный срединный трансперитонеальный доступ. Пациентам по показаниям, а также в связи с расширением пространства для будущей имплантации выполняли одностороннюю нефрэктомия справа или билатеральную нефрэктомия (рис. 2, а). Проводили частичную мобилизацию правой доли печени, а также доступного участка подпеченочного отдела НПВ (рис. 2, б).

После предварительной обработки почечный трансплантат располагали справа с формированием венозного анастомоза с доступным участком подпеченочного отдела НПВ (рис. 3). Почечную артерию анастомозировали с аортой и/или общей подвздошной артерией при наличии двух артерий трансплантата. Левый почечный трансплантат, как правило, имел достаточную длину вены. В свою очередь, при использовании правой почки выполнялось удлинение вены трансплантата с использованием полой вены донора (рис. 4).

Во всех случаях формирование анастомоза между мочеточником и мочевым пузырем осуществлялось по методике Lich-Gregoir со стентированием мочеточника трансплантата (рис. 5). Стент мочеточника удаляли на 21-е сутки после трансплантации.

Таблица

**Характеристики реципиентов**  
**Recipient characteristics**

Случай	Пол	Рост, см	Вес на момент трансплантации, кг	Вид заместительной почечной терапии	Возраст на момент трансплантации, год	Время на заместительной почечной терапии, год	Родственный или посмертный донор	Правая или левая почка
1	Ж	100	13,5	ПД	8	3,1	Посмертный	Левая
2	Ж	86	12	ПД	3	1,9	Посмертный	Левая
3	М	109	19,5	ПД	6	2,2	Посмертный	Правая
4	Ж	96	14	ГД	5	1,8	Посмертный	Правая
5	Ж	71	8,3	ПД	1	0,9	Родственный	Левая

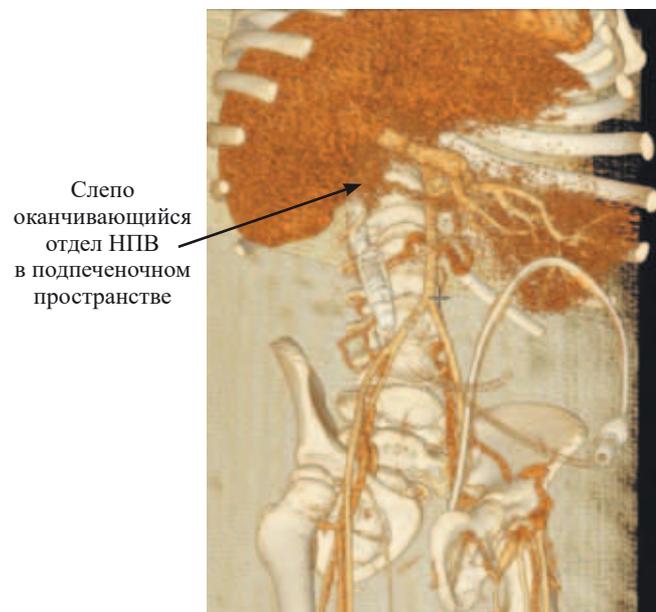


Рис. 1. МСКТ с внутривенным контрастированием с целью визуализации сосудистой архитектоники брюшного отдела аорты и подвздошных артерий

Fig. 1. Contrast-enhanced multislice computed tomography (MSCT) to visualize the vascular architecture of the abdominal aorta and iliac arteries

Иммуносупрессивная терапия всем пациентам проводилась по стандартной методике и включала в себя 3 компонента: ингибиторы кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты и глюкокортикоиды.

У всех детей отмечалась первичная функция почечных трансплантатов. В течение первого года после трансплантации эпизодов острого отторжения не зарегистрировано. Через 3 месяца после трансплантации почки выполняли повторное исследование МСКТ с внутривенным контрастированием (рис. 6). Средняя скорость клубочковой фильтрации почечных графтов у реципиентов через 3 месяца после трансплантации составила  $95,9 \pm 9,6$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ . Средняя скорость клубочковой фильтрации функционирующих 5 почечных графтов через 1 год после трансплантации составила  $80,6 \pm 26,2$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ .

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Компрометацию нижней полой вены можно обнаружить при обследовании у ребенка, которому по жизненным показаниям необходима трансплантация почки. Эта патология ранее считалась абсолютным

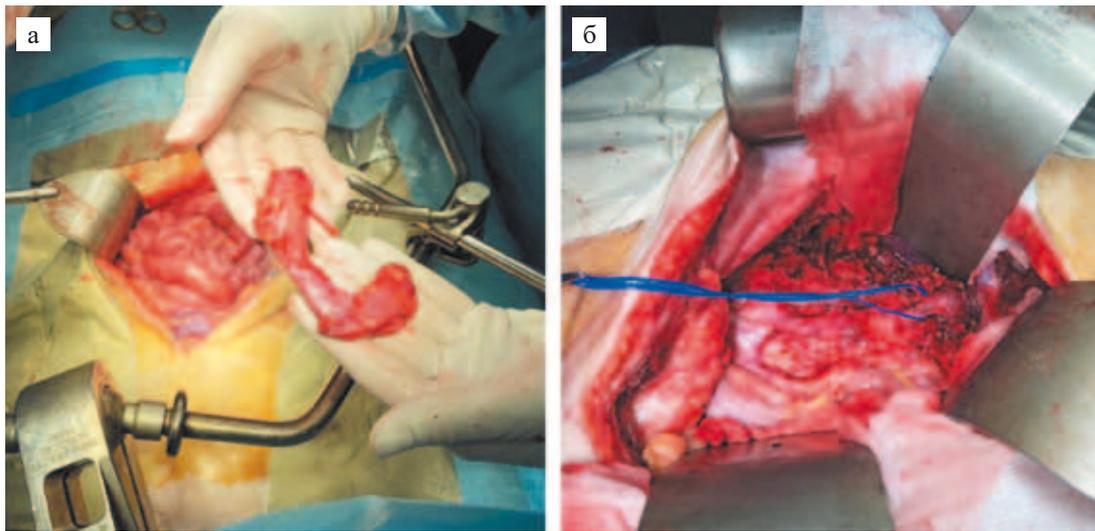


Рис. 2. Интраоперационные особенности анатомии: а – нефрэктомия подковообразной почки; б – мобилизованный участок подпеченочного отдела нижней полой вены на держалке

Fig. 2. Intraoperative anatomical features: а – horseshoe kidney nephrectomy; б – mobilized section of the subhepatic inferior vena cava on the holder



Рис. 3. Особенности формирования сосудистых анастомозов в условиях дефицита НПВ: а – сосудистые анастомозы после реперфузии; б – элонгация почечной вены трансплантата за счет участка НПВ донора; в – сосудистые анастомозы до реперфузии

Fig. 3. Features of the formation of vascular anastomoses in conditions of IVC deficiency: а – vascular anastomoses after reperfusion; б – elongation of the renal vein of the graft due to the donor's IVC site; в – vascular anastomoses before reperfusion



Рис. 4. Правая почка, реконструкция почечной вены за счет НПВ

Fig. 4. Right kidney, renal vein reconstruction using IVC

противопоказанием к трансплантации почки из-за технических трудностей и повышенного риска тромбоза трансплантата вследствие неадекватного почечно-венозного оттока. Детальное визуализирующее исследование сосудистой сети является важной частью предоперационной оценки перед трансплантацией, особенно у детей, имеющих в анамнезе врожденные аномалии развития, эпизоды неоднократной постановки катетеров для заместительной почечной терапии в центральные вены. При подозрении на компретацию нижней полой вены дальнейшая тщательная предоперационная оценка архитектоники сосудов крайне необходима для выбора оптимальной хирургической стратегии и выполнения успешной трансплантации почки.

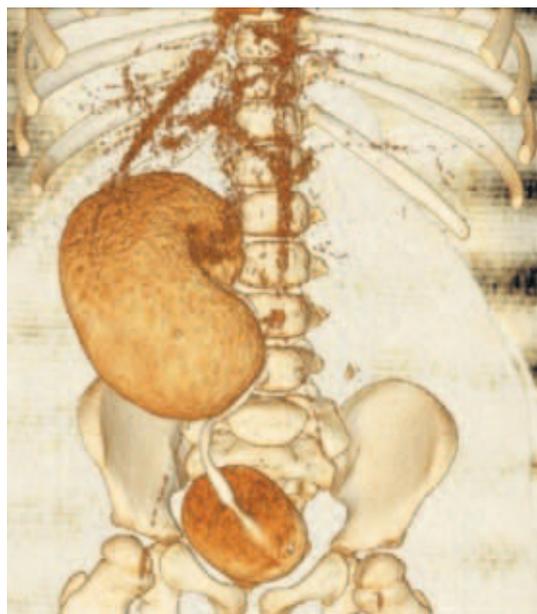


Рис. 5. МСКТ – урофаза

Fig. 5. MSCT – urinary phase

Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием и последующей 3D-реконструкцией являются точным, надежным, неинвазивным инструментом для определения возможности выполнения трансплантации [11]. Это исследование позволяет подробно изучить индивидуальные особенности сосудистой анатомии и определить наилучшие из доступных участков для формирования сосудистых анастомозов при наличии тромбоза или отсутствия НПВ и/или подвздошных вен. По нашему опыту, подпеченочный сегмент НПВ, свободный от тромбов, является предпочтительным местом для анастомоза донорской почечной вены. Согласно обзору Salvatierra et al. [12], при пересадке больших по размеру трансплантатов детям с тромбозом НПВ для формирования анастомоза с веной нефротрансплантата предпочтение отдавалось открытому сегменту НПВ.

Martinez-Urrutia et al. [5] также сообщили об успешной ортотопической трансплантации левой почки у 4 детей с тромбозом инфраренального отдела

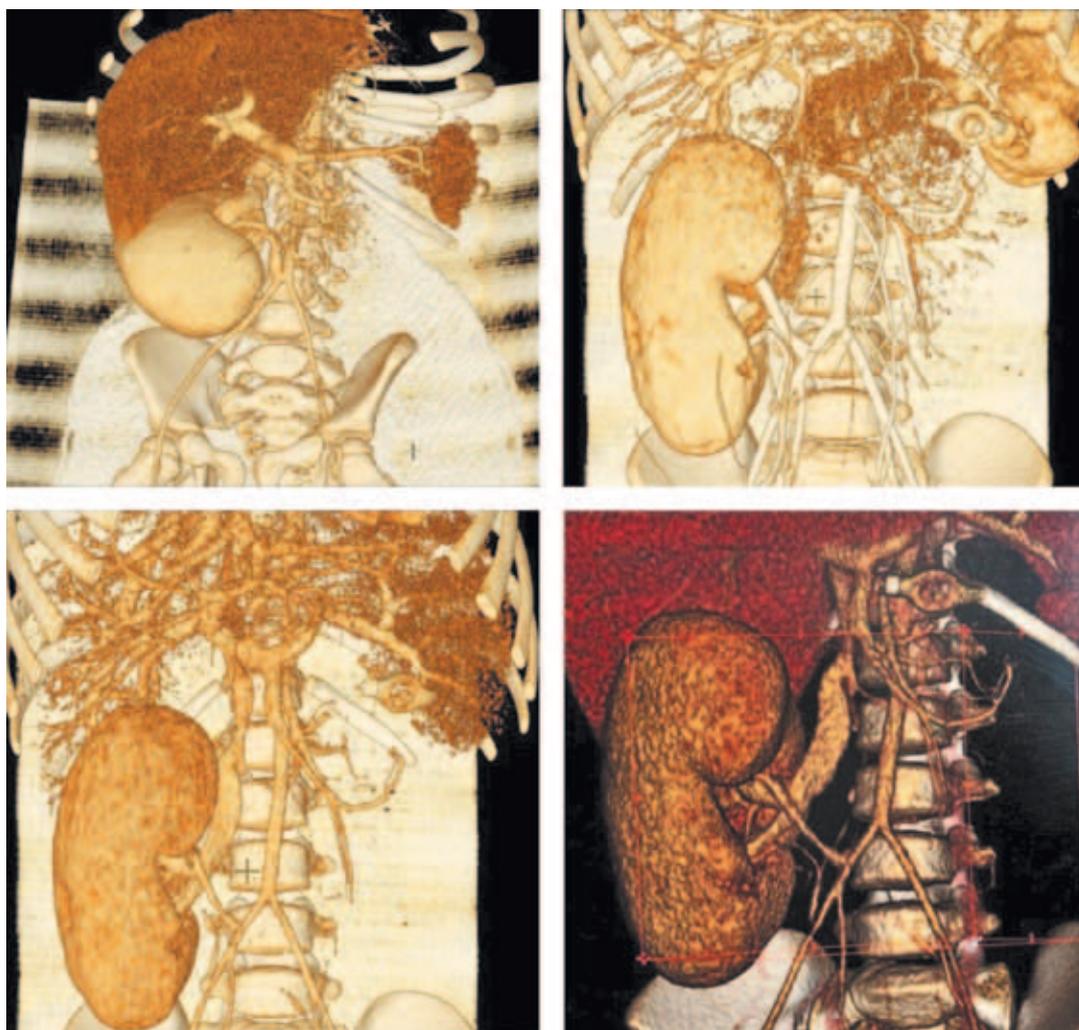


Рис. 6. МСКТ с внутривенной ангиографией спустя 3 месяца после трансплантации почки

Fig. 6. MSCT with intravenous angiography 3 months after kidney transplantation

нижней полой вены. Авторы сообщали о том, что трансплантации почки выполнялись в левом ортотопическом положении. Венозный анастомоз между почечной веной донора и веной реципиента выполняли в подпеченочном отделе НПВ или с нативной почечной веной реципиента, после ипсилатеральной нефрэктомии. Несовершенство предложенной методики заключается в дефиците длины вены трансплантата, особенно при трансплантации правой почки. Это создает дополнительные технические трудности при формировании венозного анастомоза. Еще одним недостатком методики является высокий риск внешней компрессии на вену трансплантата со стороны корня брыжейки тонкой кишки. На наш взгляд, при выполнении трансплантации почки по методике Martinez-Urrutia элонгация вены почечного трансплантата за счет участка донорской НПВ позволяет скорректировать дефицит длины вены.

Несколько исследователей рекомендовали использование портальной системы для реваскуляризации почечного трансплантата. Венозный отток при таких методиках обеспечивался за счет формирования порто-рентального или мезентерио-рентального шунта [10–11]. Анастомоз почечной вены трансплантата с верхней брыжеечной веной (ВБВ) с технической точки зрения выглядит несколько проще ввиду доступности ВБВ к мобилизации в брюшной полости, а также ее достаточной протяженности. Напротив, неконгруэнтность почечной вены донора и ВБВ реципиента ввиду ее небольшого калибра увеличивает риск венозного тромбоза. Также при данной венозной реконструкции предполагается более высокий риск ротации трансплантата [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходима тщательная предоперационная оценка потенциального реципиента наряду с обстоятельной и вдумчивой разработкой возможных вариантов для определения оптимальной хирургической тактики при трансплантации почки детям с аномалиями венозной системы. Венозный отток в доступный сегмент НПВ является более предпочтительным вариантом в случаях, когда подвздошные вены и/или дистальный отдел НПВ скомпрометированы. Трансплантация в левом ортотопическом положении и прочие упомянутые способы реваскуляризации представляют собой комплекс сложных хирургических методик, сопряженных с более высоким риском тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Eneriz-Wiemer M, Sarwal MM, Donovan D, Costaglio C, Concepción W, Salvatierra O Jr.* Successful renal transplantation in high-risk small children with a completely thrombosed inferior vena cava. *Transplantation.* 2006; 82 (9): 1148–1152.
2. *Shenoy M, Pararajasingam R, Wright NB, Lewis MA, Parrott N, Riad H, Webb NJ.* Successful renal transplantation in children in the presence of thrombosis of the inferior vena cava. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23 (12): 2261–2265.
3. *Stevens RB, Yannam GR, Hill BC, Rigley TH, Penn DM, Skorupa JY.* Successful urgent transplantation of an adult kidney into a child with inferior vena cava thrombosis. *Am J Transplant.* 2009; 9 (8): 1953–1956.
4. *Thomas SE, Hickman RO, Tapper D, Shaw DW, Fouser LS, McDonald RA.* Asymptomatic inferior vena cava abnormalities in three children with end-stage renal disease: risk factors and screening guidelines for pretransplant diagnosis. *Pediatr Transplant.* 2000; 4 (1): 28–34.
5. *Martinez-Urrutia MJ, Pereira PL, Ramirez LA, Romero RL, Melgar AA, Monereo EJ, Larrucea JT.* Renal transplant in children with previous inferior vena cava thrombosis. *Pediatr Transplant.* 2007; 11 (4): 419–421.
6. *Pirenne J, Benedetti E, Kashtan CE, Llédó-García E, Hakim N, Schroeder CH et al.* Kidney transplantation in the absence of the infrarenal vena cava. *Transplantation.* 1995; 59 (12): 1739–1742.
7. *Tao R, Shapiro R.* Successful adult-to-child renal transplantation utilizing the ovarian vein in children with inferior vena cava/iliac vein thrombosis. *Pediatr Transplant.* 2010; 14 (6): E70–E74.
8. *Wong VK, Baker R, Patel J, Menon K, Ahmad N.* Renal transplantation to the ovarian vein: a case report. *Am J Transplant.* 2008; 8 (5): 1064–1066.
9. *Rizzello A, Smyth O, Patel N, Reddy S, Sinha S, Vaidya A.* Successful splenic venous drainage for kidney transplant in case of inferior vena cava thrombosis. *Transplantation.* 2011; 92 (10): e59–e60.
10. *Aguirrezabalaga J, Novas S, Veiga F, Chantada V, Rey I, Gonzalez M, Gomez M.* Renal transplantation with venous drainage through the superior mesenteric vein in cases of thrombosis of the inferior vena cava. *Transplantation.* 2002; 74 (3): 413–415.
11. *Patel P, Krishnamurthi V.* Successful use of the inferior mesenteric vein for renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3 (8): 1040–1042.
12. *Salvatierra O Jr, Concepcion W, Sarwal MM.* Renal transplantation in children with thrombosis of the inferior vena cava requires careful assessment and planning. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23 (12): 2107–2109.
13. *Gil-Vernet JM, Gil-Vernet A, Caralps A, Carretero P, Talbot-Wright R, Andreu J, Campos JA.* Orthotopic renal transplant and results in 139 consecutive cases. *J Urol.* 1989; 142 (2 Pt 1): 248–252.

*Статья поступила в редакцию 03.06.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 03.06.2024*

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-14-23

# ВЛИЯНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА В ТРАНСПЛАНТАТЕ ПОЧКИ НА РАЗВИТИЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

А.А. Жариков<sup>1</sup>, Д.А. Банкеев<sup>1, 2</sup>, И.Р. Курбангулов<sup>1</sup>, Д.В. Куковьякин<sup>1</sup>, А.Р. Каранитьян<sup>1</sup>,  
М.А. Петряев<sup>1</sup>, А.А. Карташев<sup>1</sup>, З.А. Порчхидзе<sup>1</sup>, Д.А. Сайдулаев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский городской координационный центр органного донорства, Москва, Российская Федерация

**Цель:** оценить влияние качества артериального кровотока в сосудах аллотрансплантата почки с использованием интраоперационной флоуметрии на развитие сосудистых осложнений. **Материалы и методы.** В исследование было включено 285 пациентов, которым была выполнена трансплантация почки в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (с мая 2022-го по июль 2023 года). Пациенты были распределены на 2 группы сравнения. В группе 1 выполнялась интраоперационная флоуметрия (49 пациентов, 17,2%). В группе 2 флоуметрия не проводилась (236 пациентов, 82,8%). Артериальный кровоток нефротрансплантата измеряли в реальном времени на этапе после реперфузии трансплантата. Далее выполняли формирование уретеронеоцистоанастомоза, а затем трансплантат помещали в подвздошную ямку в его оптимальное положение и повторно выполняли измерение. **Результаты.** В группе, где применялась интраоперационная флоуметрия, у 6 пациентов (12,2%) наблюдались интраоперационные сосудистые осложнения. В группе пациентов с сосудистыми осложнениями наблюдались статистически значимо более низкие показатели объемной скорости кровотока по почечной артерии непосредственно после реперфузии ( $94 \pm 93$  против  $291 \pm 147$ ;  $p = 0,002$ ), а также после повторной оценки по окончании формирования неоуретероцистоанастомоза ( $160 \pm 88$  против  $349 \pm 157$ ;  $p = 0,006$ ). Скорость объемного кровотока менее 120 мл/мин способствовала интраоперационному принятию решения о немедленной ревизии анастомоза. Показатели объемной скорости кровотока и значения PI после ревизии и повторного анастомозирования артериального русла значимо не различались между реципиентами с выявленными осложнениями и группой пациентов без осложнений. **Заключение.** Профилактическое применение интраоперационной флоуметрии при трансплантации почки позволяет получить объективную информацию о качестве сосудистого анастомоза и своевременно предотвратить развитие необратимых сосудистых осложнений, тем самым сохранить почечный трансплантат в послеоперационном периоде.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, сосудистые осложнения после трансплантации почки, интраоперационная флоуметрия, профилактика сосудистых осложнений.

**Для корреспонденции:** Жариков Андрей Андреевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (962) 983-68-70. E-mail: zharikof94@mail.ru

**Corresponding author:** Andrey Zharikov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (962) 983-68-70. E-mail: zharikof94@mail.ru

# IMPACT OF INTRAOPERATIVE ASSESSMENT OF RENAL ALLOGRAFT ARTERIAL BLOOD FLOW ON VASCULAR COMPLICATIONS AND THEIR PREVENTION STRATEGIES

A.A. Zharikov<sup>1</sup>, D.A. Bankeev<sup>1, 2</sup>, I.R. Kurbangulov<sup>1</sup>, D.V. Kukovyakin<sup>1</sup>, A.R. Karapityan<sup>1</sup>, M.A. Petryaev<sup>1</sup>, A.A. Kartashev<sup>1</sup>, Z.A. Porchkhidze<sup>1</sup>, D.A. Saydulaev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to use intraoperative fluorometry to assess the impact of renal allograft arterial blood flow on vascular complications. **Materials and methods.** The study included 285 patients who underwent kidney transplantation (KT) at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs (from May 2022 to July 2023). Patients were distributed into 2 comparison groups. Group 1 (49 patients, 17.2%) underwent intraoperative flowmetry, while group 2 (236 patients, 82.8%) did not. Following graft reperfusion, renal transplant arterial blood flow was measured in real time. Next, ureteroneocystostomy was performed, and then the graft was placed in the iliac fossa in its optimal position and the measurement was repeated. **Results.** Intraoperative vascular complications occurred in 6 patients (12.2%) in the intraoperative flowmetry group. Those with vascular complications exhibited statistically significantly lower renal arterial volumetric blood flow (VBF) rate immediately after reperfusion ( $94 \pm 93$  vs.  $291 \pm 147$ ;  $p = 0.002$ ) and after reassessment at the end of ureteroneocystostomy ( $160 \pm 88$  vs.  $349 \pm 157$ ;  $p = 0.006$ ). A VBF of less than 120 mL/min contributed to the intraoperative decision to immediately revise the anastomosis. Following revision and reanastomosis of the arterial channel, there was no significant difference in VBF rate and PI values between recipients with the complications and the group without. **Conclusion.** Prophylactic application of intraoperative fluorometry in KT allows to obtain objective data about the quality of vascular anastomosis and timely prevent irreversible vascular complications, thus preserving the renal graft in the postoperative period.

*Keywords:* kidney transplantation, vascular complications in renal transplantation, intraoperative fluorometry, prevention of vascular complications.

## ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые осложнения являются основной причиной потерь почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Развитие сосудистых осложнений после трансплантации почки может быть сопряжено с рядом причин: техническая погрешность при формировании сосудистых анастомозов, выполнение артериальных реконструкций при наличии двух и более артерий, повреждение интимы сосуда, компартмент-синдром, снижение артериального притока из-за спазма подвздошных артерий, кинкинг или ротация сосудов, проблемы с позиционированием трансплантата в забрюшинном пространстве, нарушения коагуляции крови и другие [1–4].

В клинической практике тяжесть реперфузионного повреждения трансплантата зачастую основана на субъективной оценке хирурга и некоторых объективных признаках, таких как немедленный диурез, а также тургор и цвет трансплантата почки. Инструмент, а также сам метод измерения интраоперационного кровотока должны обладать определенным набором качеств: быть быстро воспроизводимым, простым в использовании и безопасным. Наиболее важное требование, предъявляемое к методике, – это

количественная оценка артериального кровотока и качества перфузии. Качественно-количественная интраоперационная оценка артериального кровотока позволяет спрогнозировать развитие сосудистых осложнений, потенциальную функцию трансплантата и предотвратить его потерю в ранние сроки после трансплантации [5].

Интраоперационная флоуметрия (ИФ) – это неинвазивный метод, который позволяет измерить «время прохождения» ультразвуковых сигналов, передаваемых от одного преобразователя к другому через отражатель. Таким образом, это позволяет получить объективную информацию о непосредственном качестве артериального анастомоза, особенно после артериальных реконструкций, и указать на потенциальные технические погрешности [6]. Использование ИФ для оценки качества анастомозов артериовенозных фистул, аортокоронарного шунта, а также при выполнении реконструкций собственных почечных артерий позволило снизить частоту интраоперационной ревизии анастомоза с 8 до 3% [6]. Целью данного исследования была оценка влияния качества артериального кровотока в сосудах аллотрансплантата почки с использованием ИФ на раз-

витие сосудистых осложнений и последующую их интраоперационную коррекцию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С мая 2022-го по июль 2023 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 298 трансплантаций почки. В исследование включено 285 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, ожидающих трансплантацию почки, в возрасте от 1 до 70 лет ( $38,1 \pm 17,8$ ), из них 160 мужчин (56,1%) и 125 женщин (43,9%); 13 пациентов были исключены из исследования, поскольку им была выполнена трансплантация почки от донора с остановкой сердечной деятельности (органы, полученные от таких доноров, чаще всего имеют отсроченную функцию трансплантата). Пациенты были распределены на 2 группы сравнения. В группе 1 выполнялась интраоперационная флоуметрия (49 пациентов, 17,2%). В группе 2 флоуметрия не проводилась (236 пациентов, 82,8%).

Техника трансплантации почки была выполнена по стандартной методике вне зависимости от типа донора. 90% анастомозов сосудов трансплантата было выполнено по типу «конец в бок» с наружными подвздошными сосудами. Артериальный кровоток нефротрансплантата в реальном времени измеряли с помощью аппарата Veri-Q (Medistim ASA, Oslo,

Норвегия) на этапе после реперфузии трансплантата (рис. 1).

Далее выполняли этап уретеронеоцистоанастомоза, а затем трансплантат помещали в подвздошную ямку в его оптимальное положение и повторно выполняли измерение. Пространство между датчиком-зондом и артериальным сосудом заполняли стерильным физиологическим раствором.

При ультразвуковой флоуметрии используют специальный датчик-зонд, подходящий по размеру под определенный калибр сосуда. Ультразвуковые сигналы передаются от датчиков по направлению тока крови и тем самым определяют время прохождения волны ультразвука между преобразователями через отражатель. При измерении определяют такие параметры, как средняя объемная скорость кровотока, индекс пульсации и процент диастолического объема наполнения [7–9]. Эффективным показателем кровотока и показателем качества анастомоза является индекс пульсации, который рассчитывается как разность максимальной и минимальной скоростей потока, деленная на среднюю скорость потока. Индекс пульсации выражается в абсолютных числах и представляет собой оценку сопротивления потоку в трансплантате (приемлемыми показателями считаются от 1 до 2). Более высокие цифры отражают увеличение сопротивления потоку, например, в результате стеноза сосуда [7, 9]. Средняя объемная скорость

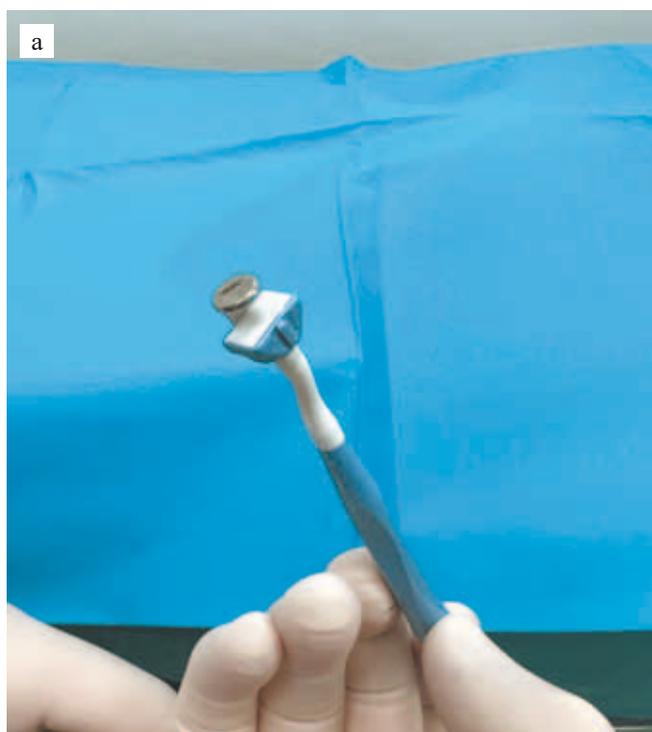


Рис. 1. Интраоперационная флоуметрия: а – датчик-зонд; б – интраоперационная флоуметрия почечной артерии, выполненная после реперфузии трансплантата

Fig. 1. Intraoperative flowmetry: a – probe; б – intraoperative renal artery flowmetry performed after graft reperfusion

кровотока не всегда является важным критерием качества анастомоза, потому что она зависит от многих параметров, таких как вязкость крови, сопротивление в трансплантате, размеры нативной артерии, размеры и качество трансплантата и т. п. Процент диастолического объемного наполнения представляет собой долю потока, направленного обратно в трансплантат через анастомоз в течение 1 сердечного цикла [7, 9].

Иммуносупрессивная терапия включала в себя назначение ингибиторов кальциневрина с коррекцией уровня препарата в крови, препараты микофенолата мофетила и/или микофеноловой кислоты и метилпреднизолон в стандартных дозировках.

После окончания сбора материала все данные исследуемых пациентов были объединены в общую электронную таблицу. Статистический анализ выполнен в программе SPSS 26 (IBM SPSS Inc., США). Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) для параметрических и как медиана ( $Me$ ) и интерквартильный размах ( $IQR = Q3 - Q1$ ) для непараметрических переменных. При сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Уилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна-Уитни. Проводили анализ площади под ROC-кривы-

ми, определение чувствительности, специфичности, порогового значения для каждого параметра. Для оценки прогностической значимости показателей объемной скорости кровотока по почечной артерии и индекса пульсативности в отношении развития сосудистых осложнений выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ. Точность прогноза оценена по критерию Хосмера-Лемешова. Качество модели представлено в виде коэффициента детерминации Нэйджелкерка. Статистическая значимость модели оценена по критерию Хи-квадрат Вальда. Для всех критериев критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ клинических характеристик реципиентов почки, включенных в исследование (табл. 1).

Было установлено, что в первой группе пациенты статистически значимо старше, чем в группе сравнения ( $p = 0,007$ ). Распределение по полу в группах сравнения равномерное ( $p = 0,633$ ). В первой группе ИМТ был значимо больше, чем у пациентов из второй группы ( $p = 0,043$ ). Проведен сравнительный

Таблица 1

Сравнение клинических характеристик групп реципиентов  
Comparison of clinical characteristics of recipient groups

Показатель	Проводилась флуометрия, n = 49	Не проводилась флуометрия, n = 236	P-value
Возраст, лет, Me (IQR)	46,4 (32,4–59)	37,9 (23,1–51,5)	<b>0,007</b>
Пол			
Мужчины	26 (53%)	134 (57%)	0,633
Женщины	23 (47%)	102 (43%)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (IQR)	25,8 (20,1–27,9)	22,4 (19,5–26)	<b>0,043</b>
Диагноз			
Хронический гломерулонефрит	9 (18%)	59 (25%)	0,322
Диабетическая нефропатия	10 (20%)	29 (12%)	0,132
ВАРМС	8 (16%)	54 (23%)	0,312
Нефропатия неясной этиологии	5 (10%)	37 (16%)	0,325
Поликистозная болезнь	7 (14%)	19 (8%)	0,168
Другое	10 (20%)	38 (16%)	0,464
ЗПТ гемодиализом	34 (69%)	171 (72%)	0,663
ЗПТ перитонеальным диализом	7 (14%)	15 (6%)	0,058
Сроки ЗПТ до ТП, мес., Me (IQR)	18 (9–55)	27 (12–58)	0,469
Сроки ЗПТ гемодиализом до ТП, мес., Me (IQR)	20,1 (8,7–55,4)	29,3 (12,8–58,5)	0,437
Сроки ЗПТ перитонеальным диализом до ТП, мес., Me (IQR)	16,8 (8,9–84,2)	14,5 (9,2–29,1)	0,671
Вид трансплантации			
Прижизненный донор	17 (35%)	85 (37%)	0,792
Посмертный донор	31 (65%)	142 (63%)	

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела; ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевыделительной системы; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ТП – трансплантация почки.

*Note.* BMI – body mass index; CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract; RRT – renal replacement therapy; KT – kidney transplantation

анализ распределения по диагнозам, видам и срокам ЗПТ, видам трансплантаций. По указанным характеристикам значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$  по всем категориям). Наблюдается тенденция на уровне значимости  $p = 0,058$  к более частому использованию флоуметрии у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе (14% в группе 1 и 6% в группе 2).

Проведен сравнительный анализ характеристики доноров. Установлено, что в первой группе (проводилась флоуметрия) доноры статистически значимо старше, чем в группе сравнения (54 (44–62) против 48 (38–57) соответственно,  $p = 0,011$ ). Остальные характеристики, такие как ИМТ, пол и результаты лабораторных исследований, оказались сопоставимы в группах сравнения ( $p > 0,05$  по всем характеристикам).

Проведен сравнительный анализ характеристик проведенных операций в зависимости от использования флоуметрии, оценивались продолжительность операции, объем кровопотери, длительность ишемии, вид трансплантата и частота сосудистых реконструкций. По результатам анализа не выявлено значимых различий между группами ( $p > 0,05$  по всем характеристикам).

Выполнен сравнительный анализ показателей объемной скорости кровотока по почечной артерии (Q) и индекс пульсации (PI) после реперфузии трансплантата, а также после этапа выполнения неоуретероцистоанастомоза, в зависимости от наличия или отсутствия сосудистых осложнений в интра- и послеоперационном периоде (табл. 2). Проанализированы данные 49 пациентов, которым проводилась интраоперационная флоуметрия. Среди них у 6 пациентов (12,2%) наблюдались интра или послеоперационные сосудистые осложнения. У остальных 43 пациентов (87,8%) осложнения отсутствовали. Установлено, что в группе пациентов с сосудистыми осложнениями интраоперационно наблюдались статистически значимо более низкие показатели объемной скорости

кровотока по почечной артерии после реперфузии ( $p = 0,002$ ), а также после неоуретероцистоанастомоза ( $p = 0,006$ ). Показатель PI после реперфузии трансплантата, напротив, оказался статистически значимо выше в группе с осложнениями ( $p = 0,037$ ). Значения PI после неоуретероцистоанастомоза значимо не различались между группами сравнения ( $p = 0,079$ ).

Для оценки прогностической значимости показателей объемной скорости кровотока по почечной артерии и PI в отношении развития сосудистых осложнений выполнен ROC-анализ (рис. 2).

Установлено, что показатели объемной скорости кровотока по почечной артерии, как после реперфузии, так и после неоуретероцистоанастомоза, являются статистически значимыми предикторами сосудистых осложнений ( $p < 0,001$ ). Данные показатели могут обеспечить точность прогноза осложнений на уровне 87,2 и 85,7% соответственно. При значении объемной скорости кровотока после реперфузии  $\leq 120$  мл/мин можно с чувствительностью 83,3% и специфичностью 88,4% сделать прогноз о развитии сосудистых осложнений интраоперационно или в послеоперационном периоде. При значении объемной скорости кровотока после неоуретероцистоанастомоза  $\leq 230$  можно также сделать прогноз о развитии сосудистых осложнений с чувствительностью 83,3% и специфичностью 79,1%. Аналогичным образом с сосудистыми осложнениями статистически значимо связан показатель PI после реперфузии ( $p < 0,001$ ). Данный предиктор может обеспечить точность прогноза на уровне 76,4%. При значении PI после реперфузии  $\geq 1,65$  можно сделать прогноз о развитии осложнений с чувствительностью 83,3% и специфичностью 65,1%. После неоуретероцистоанастомоза PI не показал статистически значимой предиктивной роли в отношении развития сосудистых осложнений ( $p = 0,060$ ).

Таблица 2

**Результаты сравнительного анализа флоуметрических показателей**  
**Results of comparative analysis of flowmetric indicators**

Показатель	Наличие сосудистых осложнений, n = 6	Отсутствие сосудистых осложнений, n = 43	P-value
Объемная скорость кровотока по почечной артерии после реперфузии трансплантата (мл/мин), Mean $\pm$ SD	94 $\pm$ 93	291 $\pm$ 147	<b>0,002</b>
PI после реперфузии трансплантата, Me (IQR)	2 (1,7–2,1)	1,3 (0,8–2)	<b>0,037</b>
Объемная скорость кровотока по почечной артерии после неоуретероцистоанастомоза (мл/мин), Mean $\pm$ SD	160 $\pm$ 88	349 $\pm$ 157	<b>0,006</b>
PI после неоуретероцистоанастомоза, Me (IQR)	1,7 (1,5–2)	1,2 (0,7–1,6)	0,079

**Результаты сравнительного анализа флоуметрических показателей в зависимости от вида донора и выполнения сосудистых реконструкций**

Из 49 реципиентов почки, у которых проводилась интраоперационная флоуметрия, у 18 (36,7%)

пациентов донором почки стал прижизненный родственный донор, у 31 (63,3%) трансплантат получен от посмертного донора. Выполнен сравнительный анализ показателей объемной скорости кровотока по почечной артерии и PI после реперфузии трансплантата, а также после неоуретероцистоанастомоза, в зависимости от вида донора (табл. 3).

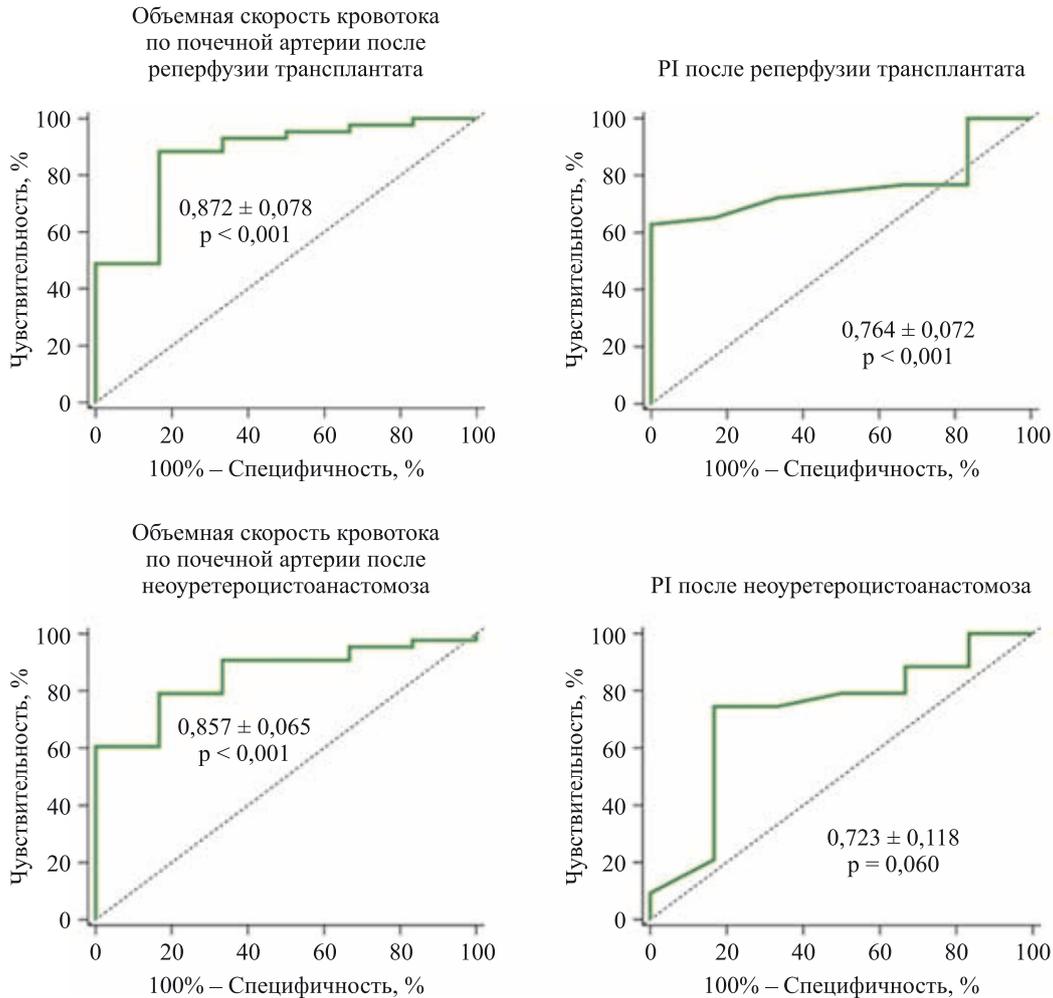


Рис. 2. Оценка прогностической значимости показателей в отношении развития сосудистых осложнений (результаты ROC-анализа)

Fig. 2. Assessment of the prognostic significance of indicators of vascular complications (ROC analysis results)

Таблица 3

**Результаты сравнительного анализа флоуметрических показателей в зависимости от вида донора**  
**Comparative analysis of flowmetric indicators depending on donor type**

Показатель	Живой родственный донор, n = 18	Посмертный донор, n = 31	P-value
Объемная скорость кровотока по почечной артерии после реперфузии трансплантата (мл/мин), Mean ± SD	298 ± 170	249 ± 146	0,288
PI после реперфузии трансплантата, Me (IQR)	1,15 (0,8–1,9)	1,6 (1–2,3)	0,209
Объемная скорость кровотока по почечной артерии после неоуретероцистоанастомоза (мл/мин), Mean ± SD	351 ± 168	312 ± 159	0,422
PI после неоуретероцистоанастомоза, Me (IQR)	0,85 (0,6–1,2)	1,4 (0,8–1,8)	<b>0,011</b>

Установлено, что в группе пациентов, которые получили почечный трансплантат от живого родственного донора, показатель PI после неоуретероцистоанастомоза оказался статистически значимо ниже, чем у пациентов, которые получили трансплантат от посмертного донора ( $p = 0,011$ ). Остальные показатели, такие как объемная скорость кровотока по почечной артерии после реперфузии и после неоуретероцистоанастомоза, а также PI после реперфузии трансплантата, значимо не различались между группами сравнения ( $p > 0,05$  по всем показателям).

Выполнен сравнительный анализ показателей объемной скорости кровотока по почечной артерии и PI после реперфузии трансплантата, а также после неоуретероцистоанастомоза, в зависимости от наличия или отсутствия сосудистых реконструкций (табл. 4). Из 49 пациентов сосудистая реконструкция была выполнена в 16 (32,7%) случаях, 33 (67,3%) пациентам сосудистая реконструкция не выполнялась.

В результате сравнительного анализа обнаружено, что после сосудистой реконструкции наблюдаются статистически значимо более низкие показатели объемной скорости кровотока по почечной артерии ( $p = 0,007$ ) и PI ( $p = 0,022$ ) после реперфузии трансплантата. Показатели объемной скорости кровотока и PI после неоуретероцистоанастомоза значимо не

различаются между группами. В то же время показатель объемной скорости кровотока после неоуретероцистоанастомоза после сосудистой реконструкции несколько ниже, чем при ее отсутствии ( $p = 0,058$ ). Различия при этом значимы на уровне, близком к пороговому ( $p = 0,058$ ).

По данным регрессионного анализа установлено, что сосудистые осложнения имеют надежную статистически значимую зависимость от показателей объемной скорости кровотока по почечной артерии как после реперфузии трансплантата ( $p = 0,011$ ), так и после неоуретероцистоанастомоза ( $p = 0,018$ ) (табл. 5).

Показатели PI не продемонстрировали надежной предиктивной роли в отношении развития сосудистых осложнений. Показатели объемной скорости кровотока по почечной артерии имеют отрицательные коэффициенты регрессии, что говорит о том, что с увеличением их значений вероятность развития сосудистых осложнений снижается. Снижение вероятности осложнений происходит в среднем на 1% на каждую единицу объемной скорости кровотока. Вероятность развития осложнений в целом на 40,8% зависит от результатов объемной скорости кровотока по почечной артерии после реперфузии трансплантата и на 32,6% от результатов после неоуретероцистоанастомоза.

Таблица 4

**Результаты сравнительного анализа флоуметрических показателей в зависимости от вида донора**  
**Comparative analysis of flowmetric indicators depending on donor type**

Показатель	Сосудистая реконструкция		P-value
	Выполнялась, n = 16	Не выполнялась, n = 33	
Объемная скорость кровотока по почечной артерии после реперфузии трансплантата (мл/мин), Mean $\pm$ SD	184 $\pm$ 135	308 $\pm$ 149	<b>0,007</b>
PI после реперфузии трансплантата, Me (IQR)	1,8 (1,5–2,05)	1,2 (0,7–1,7)	<b>0,022</b>
Объемная скорость кровотока по почечной артерии после неоуретероцистоанастомоза (мл/мин), Mean $\pm$ SD	264 $\pm$ 153	357 $\pm$ 160	<b>0,058</b>
PI после неоуретероцистоанастомоза, Me (IQR)	1,4 (0,9–1,7)	1 (0,6–1,6)	0,152

Таблица 5

**Результаты регрессионного анализа**  
**Regression analysis results**

Фактор	Регрессор, B $\pm$ SE	Константа, B $\pm$ SE	H–L-тест	R <sup>2</sup>	P-value модели
Объемная скорость кровотока по почечной артерии после реперфузии трансплантата (мл/мин)	-0,015 $\pm$ 0,006	0,627 $\pm$ 0,864	0,553	0,408	<b>0,011</b>
PI после реперфузии трансплантата	0,242 $\pm$ 0,148	-2,583 $\pm$ 0,596	0,164	0,142	0,101
Объемная скорость кровотока по почечной артерии после неоуретероцистоанастомоза (мл/мин)	-0,011 $\pm$ 0,005	0,758 $\pm$ 1,002	0,868	0,326	<b>0,018</b>
PI после неоуретероцистоанастомоза	0,274 $\pm$ 0,17	-2,5 $\pm$ 0,587	0,214	0,091	0,108

*Примечание.* B – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка; H–L-тест – тест Хосмера–Лемешова; R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации Нэйджелкерка.

*Note.* B – regression coefficient; SE – standard error; HL-test – Hosmer–Lemeshow test; R<sup>2</sup> – Nagelkerke’s coefficient of determination.

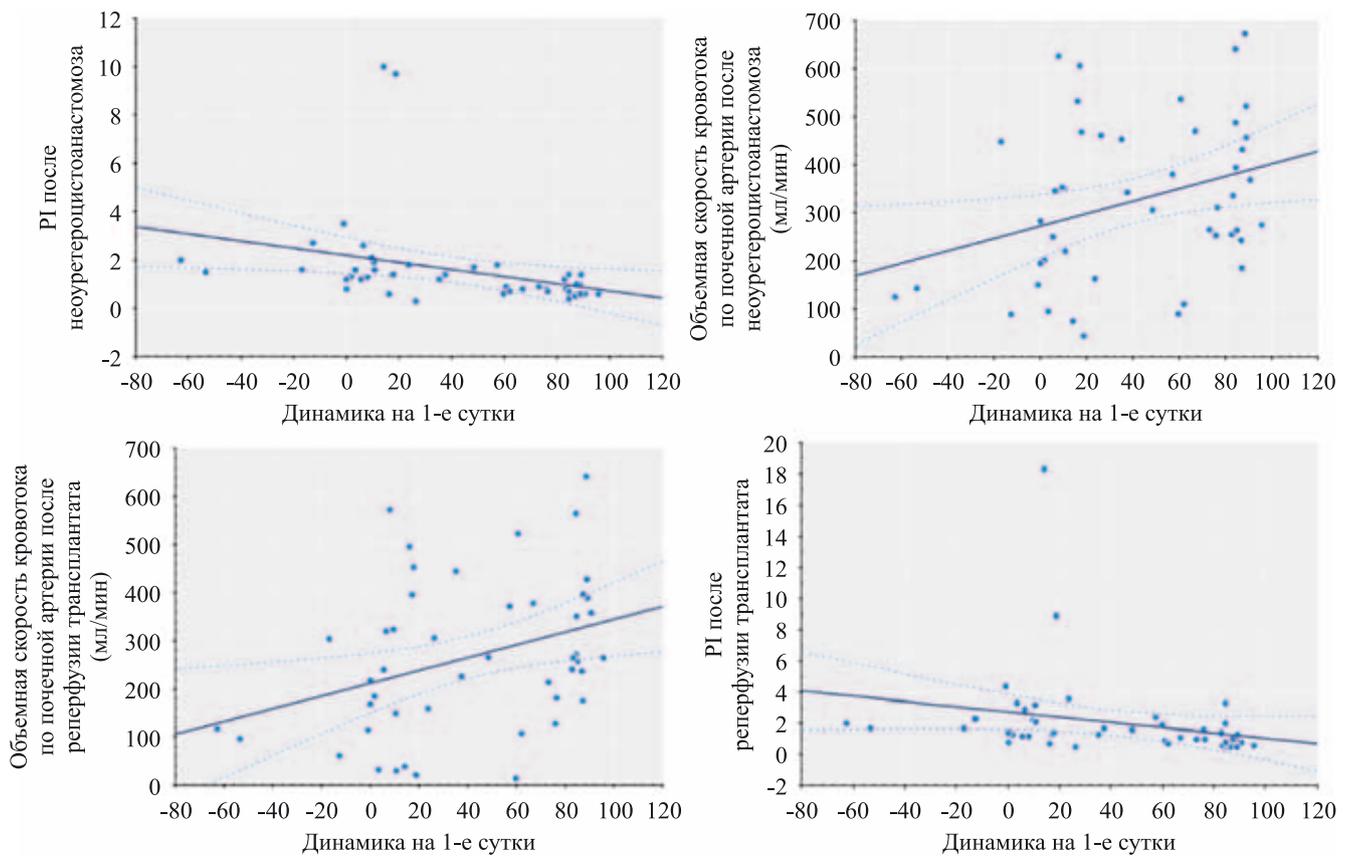


Рис. 3. Расчет вероятностей развития осложнений, динамика

Fig. 3. Calculation of complication probabilities

тоанастомоза. Таким образом, значения после реперфузии являются более надежным предиктором, чем значения после неоуретероцистоанастомоза.

На основании полученных данных о предиктивной значимости объемной скорости кровотока по почечной артерии после реперфузии трансплантата и после неоуретероцистоанастомоза выполнен расчет вероятностей развития осложнений (рис. 3).

В результате оценки предиктивной значимости данных показателей выявлено отсутствие их статистически значимой роли в прогнозе сосудистых осложнений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация почки широко распространена и успешно выполняется многими хирургами во всем мире. Однако даже при наличии большого опыта врачам-трансплантологам не всегда удается предсказать развитие сосудистых осложнений и дисфункции трансплантата, несмотря на тщательную интраоперационную визуальную и ультразвуковую оценку [10–11].

Развитие сосудистых осложнений в периоперационном периоде непосредственно отражается на функции и выживаемости трансплантата, что определяет значимость их профилактики. Анализируя причины

развития осложнений, можно выделить 3 направления, требующих особого внимания: параметры донорского органа (ангиоархитектоника, наличие повреждений сосудов трансплантата на этапе эксплантации), факторы риска со стороны реципиента (аномалии развития сосудистой системы, нарушения коагуляции крови, атеросклеротическое поражение магистральных артерий) и технические особенности оперативного вмешательства [12–14]. Однако в настоящее время не существует единой концепции в отношении интраоперационной профилактики сосудистых осложнений. Использование флоуметрических показателей при трансплантации солидных органов является новым и малоизученным методом профилактики, чем представляет особый научный и практический интерес.

Bhatt et al. одними из первых применили данную технологию при трансплантации почки. Авторы оценивали поток крови через почечную артерию трансплантата, что соответствовало показателям 114–120 мл/мин. Кроме того, данные исследователи временно перекрывали наружную подвздошную артерию дистальнее артериального анастомоза почечного трансплантата, в результате кровотока по почечной артерии увеличивался почти вдвое, до 205 мл/мин. Ревизии анастомозов почечных артерий

проводились дважды, после их выполнения показатели кровотока были близки к нормальным значениям. В одном случае имел место высокий индекс пульсации ( $>5$ ), что свидетельствовало о техническом несовершенстве анастомоза. В другом случае был случайный захват в шов противоположной стороны артериального анастомоза трансплантата [6].

В нашем исследовании в группе, где применялась ИФ, у 6 пациентов (12,2%) наблюдались интраоперационные сосудистые осложнения. У остальных 43 пациентов (87,8%) осложнения отсутствовали. Установлено, что в группе пациентов с сосудистыми осложнениями по данным интраоперационной ИФ наблюдались статистически значимо более низкие показатели объемной скорости кровотока по почечной артерии непосредственно после реперфузии ( $94 \pm 93$  против  $291 \pm 147$ ;  $p = 0,002$ ), а также после повторной оценки по окончании формирования неоуретероцистоанастомоза ( $160 \pm 88$  против  $349 \pm 157$ ;  $p = 0,006$ ). Скорость объемного кровотока менее 120 мл/мин способствовала интраоперационному принятию решения о немедленной ревизии анастомоза. Показатели объемной скорости кровотока и значения PI после ревизии и повторного анастомозирования артериального русла значимо не различались между реципиентами с выявленными осложнениями и группой пациентов без осложнений. В дальнейшем послеоперационном периоде у пациентов после коррекции артериального анастомоза повторно сосудистых осложнений не наблюдалось.

Кроме эффективности интраоперационного измерения кровотока при помощи флоуметрии для контроля проходимости сосудистых анастомозов и для оценки технических проблем реконструкции почечной артерии сообщалось о корреляции интраоперационных данных флоуметрии с функцией трансплантата [15–16].

Król et al. выполнили ИФ у 72 пациентов, перенесших трансплантацию почки. Трансплантат имел одну артерию. Из анализа исключили случаи острого отторжения, ранней потери и случаи получения первично не функционирующего трансплантата, а остальных разделили на группы с первичной и отсроченной функцией трансплантата. Высокое значение индекса резистентности, измеренного во время операции, было предиктором как отсроченной функции (52,6% против 15% при ИР  $>0,70$ ), так и более плохой функции почечного трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде (до 2 лет) [17].

Hoff et al. сообщали об успешном использовании интраоперационной ультразвуковой доплерографии при принятии хирургического решения по поводу трансплантации почки с двумя венами трансплантата. Ультразвуковая доплерография показала наличие обратного кровотока в диастолу, после чего удалось выполнить анастомоз ниже-полусной

почечной вены с наружной подвздошной веной без нарушения перфузии почки [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактическое применение интраоперационной флоуметрии при трансплантации почки позволяет получить объективную информацию о качестве сосудистого анастомоза и своевременно предотвратить развитие необратимых сосудистых осложнений, тем самым сохранить почечный трансплантат в послеоперационном периоде.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dimitroulis D, Bokos J, Zavos G, Nikiteas N, Karidis NP, Katsaronis P et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplant Proc.* 2009; 41: 1609–1614.
2. Natour AK, Al Adas Z, Nypaver T, Shepard A, Weaver M, Malinzak L et al. Rate of Ipsilateral Chronic Limb-Threatening Ischemia (CLTI) After Kidney Transplantation: A Retrospective Single-Center Study. *Cureus.* 2022; 14: e25455.
3. Verloh N, Doppler M, Hagar MT, Kulka C, von Kruchten R, Neubauer J et al. Interventional Management of Vascular Complications after Renal Transplantation. *Rofo.* 2023; 195: 495–504.
4. Parajuli S, Lockridge JB, Langewisch ED, Norman DJ, Kujovich JL. Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016; 100: 719–726.
5. Lundell A, Persson NH, Källén R, Ekberg H. Impaired renal artery blood flow at transplantation is correlated to delayed onset of graft function. *Transpl Int.* 1996; 9 (1): 57–61.
6. Bhatt KA, Karamanoukian HL, Bergsland J, D'Ancona G, Stephan R. Intraoperative graft verification in renal transplants. *Vasc Endovascular Surg.* 2002; 36 (2): 93–96.
7. Шевченко ЮЛ, Зайчук Р, Борщев ГГ, Землянов АВ, Ульбашев ДС. Использование ультразвуковой флоуметрии для интраоперационной оценки эффективности коронарного шунтирования. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2019; 14: 98–103. Shevchenko YuL, Zaichuk R, Borschev GG, Zemlyanov AV, Ulbashev DS. The use of ultrasound flowmetry for intraoperative assessment of coronary bypass efficiency. *Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2019; 14: 98–103.
8. Акчурун РС, Ширяев АА, Васильев ВП, Галютдинов ДМ, Зайковский ВЮ, Мукимов ШД. Интраоперационная ультразвуковая флоуметрия у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий в профилактике несостоятельности аортокоронарных шунтов. *Кардиоваскулярная терапия и профи-*

- лактика. 2022; 21: 23–30. Akchurin RS, Shiryaev AA, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, Zaikovskiy VYu, Mukimov ShD. Intraoperative ultrasound flowmetry in patients with diffuse coronary artery disease in prevention of aortocoronary shunt failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21: 23–30.
9. Gaudino M, Sandner S, Di Giammarco G, Di Franco A, Arai H, Asai T et al. The Use of Intraoperative Transit Time Flow Measurement for Coronary Artery Bypass Surgery: Systematic Review of the Evidence and Expert Opinion Statements. *Circulation*. 2021; 144: 1160–1171.
  10. Baboolal HA, Lane J, Westreich KD. Intraoperative management of pediatric renal transplant recipients: An opportunity for improvement. *Pediatr Transplant*. 2023; 27 (6): e14545.
  11. Franke D. The diagnostic value of Doppler ultrasonography after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 1511–1522.
  12. Mehrabi A, Wiesel M, Zeier M, Kashfi A, Schemmer P, Kraus T et al. Results of renal transplantation using kidneys harvested from living donors at the University of Heidelberg. *Nephrol Dial Transpl*. 2004; 19: iv48e54.
  13. Sagban TA, Baur B, Schelzig H, Grabitz K, Duran M. Vascular challenges in renal transplantation. *Ann Transpl*. 2014; 19: 464e71.
  14. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transpl*. 2006; 6: 95e9.
  15. Gerken ALH, Keese M, Weiss C, Krucken HS, Pecher KAP, Ministro A et al. Investigation of Different Methods of Intraoperative Graft Perfusion Assessment during Kidney Transplantation for the Prediction of Delayed Graft Function: A Prospective Pilot Trial. *J Pers Med*. 2022; 12 (10): 1749. doi: 10.3390/jpm12101749.
  16. Budhiraja P, Reddy KS, Butterfield RJ, Jadlowiec CC, Moss AA, Khamash HA et al. Duration of delayed graft function and its impact on graft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2022; 23: 154.
  17. Krol R, Chudek J, Kolonko A, Ziaja J, Pawlicki J, Wiecek A et al. Intraoperative resistance index measured with transsonic flowmeter on kidney graft artery can predict early and long-term graft function. *Transplant Proc*. 2011; 43: 2926–2929.
  18. Hoff M, Leighton P, Hosgood SA, Nicholson ML. Anastomosis of dual renal transplant veins. *J Surg Case Rep*. 2020; 2020 (9): rjaa310.

*Статья поступила в редакцию 21.06.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 21.06.2024*

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-24-32

# РАННИЕ ИСХОДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ РЕЦИПИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5-Й СТАДИИ В ИСХОДЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

К.Е. Лазарева<sup>1, 2</sup>, И.В. Дмитриев<sup>1, 3</sup>, А.Г. Балкаров<sup>1, 3, 4</sup>, Н.В. Шмарина<sup>1, 3</sup>,  
Н.С. Журавель<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Анисимов<sup>1, 2</sup>, В.О. Александрова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

<sup>4</sup> ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

**Цель:** анализ ранних исходов трансплантации почки пациентам с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек 5-й стадии в исходе диабетической нефропатии. **Материалы и методы.** Исследуемую группу составили 145 реципиентов с сахарным диабетом 1-го типа, которым в период с 01.01.2007 г. по 31.12.2023 г. на базе отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» выполнили трансплантацию почки. Среди них было 57 мужчин (39,3%) и 88 женщин (60,7%), медиана возраста составила 41,5 [35–47] года. Медиана возраста наступления дебюта заболевания составила 14,6 [9–17] года. Донорами органов были 100 (69%) мужчин, 40 (27,6%) женщин, не было информации по половой принадлежности 5 доноров (3,4%). Медиана возраста доноров составила 46 [35,5–53] лет. **Результаты.** Первичную начальную функцию почечного аллотрансплантата отметили у 99 реципиентов (68,3%), отсроченную – у 46 реципиентов (31,7%). Медиана сроков нормализации азотемии у пациентов с первичной начальной функцией нефротрансплантата составила 6 [3; 6] суток, у пациентов с отсроченной начальной функцией – 20,5 [14; 27] суток. Общая частота хирургических осложнений составила 9,7% (n = 14), острого криза отторжения – 12,4% (n = 18), инфекционных осложнений – 9,7% (n = 14). Медиана уровня креатинина сыворотки крови и мочевины крови при выписке составила 123 [99–164] мкмоль/л и 10 [7,4–14] ммоль/л соответственно; медиана уровня гликемии натощак до трансплантации и на момент выписки составила 9,8 [7,8; 12] ммоль/л и 8,1 [6,5; 10] ммоль/л соответственно. С адекватно функционирующим трансплантатом почки выписали 125 пациентов (86,2%), с дисфункцией трансплантата, не требовавшей проведения заместительной почечной терапии, выписали 13 пациентов (9%); одного пациента (0,7%) перевели на амбулаторный этап лечения для продолжения диализной терапии, однако функция ПАТ восстановилась в течение 2 месяцев после трансплантации. **Заключение.** Несмотря на то что пациенты с сахарным диабетом 1-го типа остаются наиболее тяжелой категорией диализных пациентов, наши наблюдения показывают, что трансплантация почки является эффективным методом их лечения с высокими показателями выживаемости трансплантатов и реципиентов.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 1-го типа.

**Для корреспонденции:** Журавель Никита Сергеевич. Адрес: 129272, Москва, Олимпийский проспект, д. 30, кв. 207. Тел. (906) 703-05-42. E-mail: zhuravelns@gmail.com

**Corresponding author:** Nikita Zhuravel. Address: 207/30, Olimpiyskiy prospekt, Moscow, 129272, Russian Federation. Phone: (906) 703-05-42. E-mail: zhuravelns@gmail.com

# EARLY OUTCOMES OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN RECIPIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND END-STAGE KIDNEY DISEASE RESULTING FROM DIABETIC NEPHROPATHY

K.E. Lazareva<sup>1, 2</sup>, I.V. Dmitriev<sup>1, 3</sup>, A.G. Balkarov<sup>1, 3, 4</sup>, N.V. Shmarina<sup>1, 3</sup>, N.S. Zhuravel<sup>1, 2</sup>, Yu.A. Anisimov<sup>1, 2</sup>, V.O. Alexandrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

<sup>4</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to analyze early outcomes of kidney transplantation (KT) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1D) and stage 5 chronic kidney disease resulting from diabetic nephropathy. **Materials and methods.** The study group included 145 T1D patients who underwent KT at the kidney and pancreas transplant department of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine between January 1, 2007 and December 31, 2023. Among them were 57 men (39.3%) and 88 women (60.7%), the median age was 41.5 [35–47] years. The median age at disease onset was 14.6 [9–17] years. Organ donors consisted of 100 (69%) men, 40 (27.6%) women, and there was no information on the sex of 5 donors (3.4%). Donor median age was 46 [35.5–53] years. **Results.** Ninety-nine recipients (68.3%) had primary renal allograft function (PRAF), whereas 46 recipients (31.7%) had delayed function. The median time for azotemia to normalize was 6 [3; 6] days in PRAF patients and 20.5 [14; 27] days in those with delayed function. Overall, there were 9.7% (n = 14) surgical complications, 12.4% (n = 18) acute rejection crisis, and 9.7% (n = 14) infectious complications. Median serum creatinine and urea levels at discharge were 123 [99–164]  $\mu\text{mol/L}$  and 10 [7.4–14]  $\text{mmol/L}$ , respectively; median fasting blood glucose levels before transplantation and at discharge were 9.8 [7.8; 12]  $\text{mmol/L}$  and 8.1 [6.5; 10]  $\text{mmol/L}$ , respectively. A total of 125 patients (86.2%) were discharged with adequately functioning kidney graft, while 13 patients (9%) were discharged with graft dysfunction that did not require renal replacement therapy; one patient (0.7%) was transferred to the outpatient stage of treatment to continue dialysis therapy; however, renal allograft function was restored within 2 months post-transplant. **Conclusion.** Although T1D patients remain the most severe category of dialysis patients, our findings suggest that KT is an effective treatment option for them with high graft and recipient survival rates.

*Keywords:* kidney transplantation, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, type 1 diabetes mellitus.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) представляет собой гетерогенную группу метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушением секреции инсулина, его действия или сочетанием этих факторов. Он относится к категории хронических заболеваний с высокой социально-экономической значимостью за счет ранней инвалидизации и высокой смертности. Согласно данным Международной федерации диабета, количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн человек [1]. Темпы роста количества пациентов с СД неутешительны и значительно опережают спрогнозированные ранее темпы прироста в ближайшие 10–12 лет. Так, к 2045 г. ожидается практически двукратное увеличение количества пациентов с этим заболеванием (до 783 млн человек) [1, 2].

По последним данным Федерального регистра сахарного диабета, общая численность пациентов с СД, состоявших на диспансерном учете на

01.01.2023 г., составляла более 4,9 млн человек (3,3% населения РФ), более 277 тысяч из них имели СД 1-го типа (СД1) (5,6%). В РФ отмечается стабильный рост распространенности СД 1-го типа, который за 13-летний период (2010–2022 гг.) показал увеличение показателя со 146 человек на 100 тысяч населения до 191 человек на 100 тысяч населения [3]. При анализе одномоментного среза структуры диабетических осложнений при СД 1-го типа по состоянию на 01.01.2023 г. отметили следующую частоту микрососудистых осложнений: диабетическая нейропатия составила 41,3%, диабетическая нефропатия (ДН), хроническая болезнь почек (ХБП) – 22,8%, диабетическая ретинопатия (ДР) – 28,9% [4].

Пациенты с сахарным диабетом составляют самую быстрорастущую группу больных, получающих заместительную почечную терапию. Согласно первому изданию «Диабет в Америке», в США в 1985 году насчитывалось 20 961 человек с сахарным диабетом, получавших заместительную почечную терапию (ЗПТ). Данная категория составляла 29% пациентов

с вновь выявленной ХПБ, требовавшей проведения ЗПТ. В 2012 году количество диабетиков, получавших ЗПТ, составляло уже 239 837 человек, на этот раз эта категория составляла 44% пациентов с вновь выявленной ХПБ, требовавшей проведения ЗПТ [5]. Были отмечены значимые отличия в структуре заболеваний, приведших к ХБП, требующей проведения ЗПТ. Так, доля СД в этой структуре составляет 10–15% в европейских странах и 45% в США [6, 7].

Пациенты с диабетической этиологией ХБП, получающие диализные методы ЗПТ, характеризуются более низкими показателями выживаемости по сравнению с пациентами с ХБП недиабетической этиологии. Несмотря на совершенствование диализных методов, способствовавших повышению выживаемости, период полужизни диализных пациентов с СД во многих случаях не превышает 3 лет. Ведущими причинами смерти среди пациентов с СД, начавших диализ в период 1995–2009 гг., были сердечно-сосудистые заболевания (58%) и инфекции (13%). Долгосрочная выживаемость пациентов с СД, перенесших трансплантацию почки (ТП), значимо выше таковой у пациентов с СД, получавших диализные методы ЗПТ [8].

5-летняя выживаемость реципиентов почечного трансплантата с СД 1-го типа была значимо ниже выживаемости реципиентов с недиабетической этиологией ХБП. Это было обусловлено более высокой частотой летальности по причине сердечно-сосудистых осложнений [9, 10]. Несмотря на совершенствование ЗПТ, диабетическая этиология ХБП способствует повышению риска неблагоприятных исходов ТП и остается независимым фактором риска посттрансплантационной смертности [11].

Согласно данным исследований, сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) характеризуется самыми высокими показателями выживаемости у пациентов с ДН. Метод позволяет снизить летальность за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и вторичных диабетических осложнений [12, 13]. Однако СТП и ПЖ характеризуется большей частотой и тяжестью осложнений в течение первого года после операции по сравнению с пациентами, перенесшими изолированную ТП. Кроме того, у пациентов, перенесших СТПиПЖ, наблюдают более длительные сроки госпитализации, более высокую частоту повторной госпитализации в течение первых 30 дней после операции, более серьезные инфекционные осложнения и высокий риск периоперационной смертности [14–16]. В то же время в долгосрочной перспективе СТПиПЖ характеризовалась более высокой выживаемостью пациентов, особенно у реципиентов с длительно функционирующим трансплантатом поджелудочной железы. Так, 10-летняя выживаемость пациентов, перенесших СТПиПЖ, была на

50% выше по сравнению с пациентами после ТП [15, 16]. К сожалению, дефицит донорских органов не позволяет всем реципиентам с СД 1-го типа выполнить СТПиПЖ, поэтому в настоящее время ТП является наиболее оптимальным методом лечения ХБП и способствует повышению качества жизни и снижению летальности указанной категории пациентов [8, 17].

**Цель исследования:** анализ ранних исходов трансплантации почки пациентам с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек 5-й стадии в исходе диабетической нефропатии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Характеристика реципиентов

Исследуемую группу составили 145 реципиентов с СД1, которым в период с 01.01.2007 г. по 31.12.2023 г. на базе отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» выполнили ТП. Среди них было 57 мужчин (39,3%) и 88 женщин (60,7%), медиана возраста которых составила 41,5 [35–47] года, медиана индекса массы тела – 22,3 [19,8–25] кг/м<sup>2</sup>, медиана возраста наступления дебюта заболевания – 14,6 [9–17] года. Семнадцати реципиентам (11,7%) выполнили додиализную ТП, остальные 128 реципиентов (88,3%) получали ЗПТ: 86 пациентов (67,2%) посредством программного гемодиализа (ГД), 42 (32,8%) – посредством перитонеального диализа (ПД). Продолжительность ЗПТ варьировала от нескольких месяцев до 15 лет, медиана составила 2 [1–4] года; у 17 реципиентов (13,3%) длительность составляла менее года, у 86 (67,2%) – от одного года до пяти лет, 22 (17,2%) реципиента получали ЗПТ более пяти лет и три реципиента (2,3%) находились на ЗПТ более 10 лет. В абсолютном большинстве пациентам выполнили первичную ТП, лишь у 6 (2,8%) реципиентов она была повторной. У 67 реципиентов (46,2%) до трансплантации отмечали сохраненный резидуальный диурез в объеме более одного литра в сутки. Помимо ДН реципиенты имели и другие вторичные диабетические осложнения СД1 различной степени тяжести (ДР, диабетическую полинейропатию). Макроангиопатию в форме ишемической болезни сердца на дотрансплантационном этапе выявили у 31 реципиента (21,4%), у семи (22,6%) из них был инфаркт миокарда в анамнезе, девяти пациентам (29%) на этапе подготовки к ТП выполнили стентирование коронарных артерий. Девять (6,2%) пациентов на дотрансплантационном этапе перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). У 19 (13,1%) пациентов в анамнезе имелись указания на трофические язвы нижних конечностей, у 14 (73,7%) из них лечение закончилось ампутацией одного или нескольких пальцев. У 90 реципиентов (62%) имели

место хронические инфекции мочевыводящих путей, требовавшие назначения уросептиков и/или антибактериальной терапии.

### Характеристика доноров

Донорами органов были 100 (69%) мужчин, 40 (27,6%) женщин, не было информации по половой принадлежности 5 доноров (3,4%). Медиана возраста доноров составила 46 [35,5–53] лет. У 143 доноров была констатирована смерть мозга: 99 доноров (68,3%) были с ОНМК, 41 (28,3%) – с черепно-мозговой травмой, не удалось выяснить причину смерти трех доноров (2,1%); двум реципиентам (1,3%) выполнили ТП от живого родственного донора. На момент эксплантации уровень креатинина и мочевины крови составил 95,3 [72–112] мкмоль/л и 6,3 [4; 7–59] ммоль/л соответственно. У 9 доноров (6,2%) микробиологический посев перфузата трансплантата выявлял наличие микрофлоры.

### Особенности трансплантации почки

ТП выполняли всем реципиентам по унифицированной методике: осуществляли доступ в забрюшинное пространство, выполняли мобилизацию наружных подвздошных сосудов (артерии и вены) и осуществляли реваскуляризацию почечного аллотрансплантата (ПАТ) путем формирования анастомозов артерии и вены трансплантата с наружными подвздошными сосудами. Следующим этапом обеспечивали отведение мочи ПАТ в мочевой пузырь реципиента посредством формирования неоуретероцистоанастомоза. Медиана срока холодовой ишемии ПАТ составила 13,5 [11; 16] часа.

### Иммуносупрессивная терапия

Пациентам проводили базисную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) с индукцией или без индукции. Индукционную ИСТ моно- или поликлональными антителами провели 124 пациентам (85,5%): 97 реципиентам – посредством инфузии моноклональных антител (базиликсимаб – 88; 60,7%, даклизумаб – 9; 6,2%), 27 реципиентам – посредством инфузии поликлональных антител (иммуноглобулин анти timоцитарный лошадиный (n = 7; 4,8%), иммуноглобулин анти timоцитарный кроличий (n = 20; 13,8%). У 21 реципиента (14,5%) в составе индукционной ИСТ использовали только метилпреднизолон. Поддерживающая трехкомпонентная ИСТ включала ингибиторы кальциневрина, антиметаболиты/ингибиторы пролиферативного сигнала и кортикостероиды. Такролимус получали 108 реципиентов (74,5%), циклоспорин – 37 реципиентов (25,5%). В качестве второго компонента у 143 реципиентов использовали препараты микофеноловой кислоты (98,6%), у двух реципиентов – эверолимус (1,4%). Метилпреднизолон в составе ком-

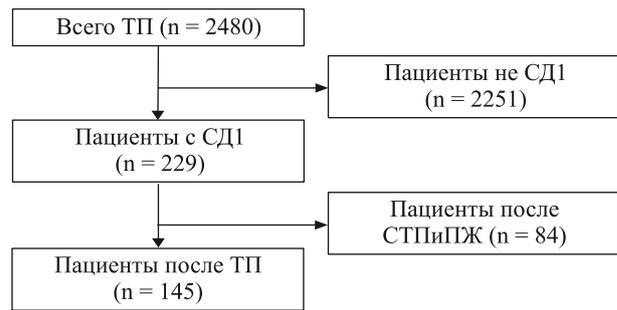


Рис. 1. Схема набора пациентов в исследование

Fig. 1. Patient recruitment scheme for the study

бинированной ИСТ получали 144 пациента (99,3%), у одного пациента применили бесстероидную схему ИСТ (0,7%).

**Дизайн исследования:** наблюдательное продольное ретроспективное когортное одноцентровое исследование.

**Критерии включения:** технически успешная ТП пациентам с СД1 и ХПБ5 в исходе ДН.

**Критерии не включения:** технически неуспешная трансплантация почки; СТПиПЖ.

### Критерии оценки функции трансплантата

Под первичной начальной функцией ПАТ понимали отсутствие необходимости проведения диализных методов ЗПТ в течение первых 7 суток послеоперационного периода, под отсроченной начальной функцией ПАТ – потребность в проведении хотя бы 1 процедуры экстракорпоральной детоксикации в течение первой недели после ТП. К не цензурированной по смерти утрате ПАТ относили возвращение к диализным методам ЗПТ, смерть с функционирующим ПАТ или повторную додиализную ТП. Летальный исход с функционирующим ПАТ не учитывали в качестве утраты при расчете цензурированной по смерти утраты ПАТ.

### Статистическая обработка данных

Статистическую обработку проводили с применением статпакета Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. (США) и StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения проверяли с применением критерия Шапиро – Уилка. Номинальные данные описывали с указанием медианы (Me) и межквартильного размаха [Q1–Q3]. При сравнении групп по качественным признакам применяли критерий Хи-квадрат Пирсона, по качественным бинарным признакам – двусторонний точный критерий Фишера. При сравнении двух независимых групп поиск межгрупповых различий проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Анализ общей выживаемости и функциональной выживаемости трансплантатов проводили методом Каплана–Мейера (Kaplan–Meier

estimator). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  в однократных сравнениях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Начальная функция ПАТ

Первичную начальную функцию ПАТ отметили у 99 реципиентов (68,3%), отсроченную – у 46 реципиентов (31,7%). Медиана нормализации азотемии у пациентов с первичной начальной функцией ПАТ составила 6 [3; 6] суток, у пациентов с отсроченной начальной функцией – 20,5 [14; 27] суток, медиана количества гемодиализов на этапе восстановления функции ПАТ составила 6,5 [4–9].

### Частота хирургических осложнений

У 7 реципиентов (4,8%) ранний послеоперационный период осложнился развитием несостоятельности неоуретероцистоанастомоза с развитием мочевого затека, причиной которой у шести реципиентов был некроз дистальной части мочеточника, что потребовало проведения повторной операции с иссечением некротизированного участка мочеточника и формированием ренеоуретероцистоанастомоза (соответствует категории тяжести IIIb по Clavien–Dindo). У одного реципиента причиной несостоятельности явился инфекционный процесс вследствие трансплантации первично инфицированного ПАТ, что привело к нагноению послеоперационной раны с развитием абсцесса ложа трансплантата (категория тяжести IVa по Clavien–Dindo). С жизнесохраняющей целью выполнили нефротрансплантатэктомиию.

У 6 пациентов (4,1%) ранний послеоперационный период осложнился развитием лимфоцеле ложа ПАТ. У 5 реципиентов осложнение требовало динамического наблюдения (категория тяжести I по Clavien–Dindo). У 1 пациента осложнение потребовало хирургической интервенции (категория тяжести IIIb по Clavien–Dindo).

У одного пациента (0,7%) развилась стриктура мочеточника с последующей гидронефротической трансформацией ПАТ, что потребовало выполнения нефростомии с последующим проведением оперативного вмешательства в объеме иссечения мочеточника в области стриктуры с формированием ренеоуретероцистоанастомоза (категория тяжести IIIb по Clavien–Dindo).

### Частота острого криза отторжения

Общая частота возникновения острого криза отторжения составила 12,4% ( $n = 18$ ). У всех пациентов клиническая картина проявлялась необоснованным снижением диуреза с резким повышением азотемии, а также увеличением размеров трансплантата с признаками отека по результатам проведенного ультразвукового исследования. У девяти пациен-

тов удалось купировать острый криз отторжения пульс-терапией метилпреднизолоном (3 введения, суммарно 1–1,25 г). Трем пациентам выполняли комбинированную противокризисную терапию в объеме пульс-терапии метилпреднизолоном и инфузией поликлональных антигеноцитарных антител. Шести пациентам провели противокризисную терапию в объеме пульс-терапии метилпреднизолоном, инфузией поликлональных антигеноцитарных антител и сеансов плазмафереза. На фоне проведения противокризисной терапии у 17 пациентов отметили положительную динамику по лабораторным показателям и инструментальным методам исследования, что соответствовало восстановлению функции трансплантатов с нормализацией диуреза и азотемии. Проведенная противокризисная терапия не показала эффективности у одного пациента, трансплантат был признан нежизнеспособным, его пришлось удалить.

### Частота инфекционных осложнений

Общая частота инфекционных осложнений составила 9,7% ( $n = 14$ ).

Из них у восьми пациентов ранний послеоперационный период осложнился развитием пиелонефрита трансплантата, что требовало проведения антибактериальной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия с учетом чувствительности к ним по микробиологическому исследованию мочи (*Klebsiella pneumoniae* + *Enterobacter spp.*).

У четырех реципиентов отметили нагноение послеоперационной раны, что потребовало проведения ревизии и санации ложа ПАТ с заживлением раны вторичным натяжением.

У двух пациентов ранний послеоперационный период осложнился развитием цитомегаловирусной (CMV) пневмонии. Отметили положительный эффект от проведенной противовирусной терапии ганцикловиром.

Сроки госпитализации реципиентов варьировали от 7 до 83 суток, медиана составила 23 [17; 30] суток.

**Лабораторные показатели при выписке:** медиана уровня креатинина и мочевины при выписке составили 123 [99–164] мкмоль/л и 10 [7,4–14] ммоль/л соответственно.

Уровень гликемии натощак до трансплантации варьировал от 3,5 до 22 ммоль/л, медиана составила 9,8 [7,8; 12] ммоль/л. Показатели гликемии в первые трое суток после трансплантации варьировали от 3,3 до 30 ммоль/л, медиана составила 15 [12; 17] ммоль/л. При выписке минимум и максимум показателей составили 3,9 и 19,5 ммоль/л соответственно, медиана – 8,1 [6,5; 10] ммоль/л. Суточная доза инсулина до трансплантации варьировала от 0,3 до 1,49 ЕД/кг, медиана составила 0,7 [0,55; 0,9] ЕД/кг; в первые трое суток после трансплантации показатели варьировали от 0,45 до 2,37 ЕД/кг, медиана – 0,99 [0,8;

1,25] ЕД/кг; при выписке минимум и максимум дозы составили 0,35 и 1,7 ЕД/кг, медиана – 0,88 [0,7; 1,1] ЕД/кг. Показатели гликированного гемоглобина до трансплантации варьировали от 4,4 до 13,4%, после трансплантации – от 5,5 до 11,3%, медианы показателей составили 7,7 [6,9; 8,6] % и 7,3 [6,7; 8,3] % соответственно.

**Госпитальная и 90-дневная не цензурированная по смерти выживаемость почечного трансплантата и реципиентов:** госпитальная выживаемость реципиентов составила 100% (n = 145), выживаемость трансплантатов – 95,85% (n = 139).

С функционирующим трансплантатом и показателями креатинина ниже 200 мкмоль/л выписали 125 пациентов (86,2%). С функционирующим трансплантатом и показателями креатинина выше 200 мкмоль/л, не требующими проведения ЗПТ, выписали 13 пациентов (8,97%). Одного пациента (0,69%) выписали для продолжения ЗПТ на амбулаторном этапе, функция трансплантата восстановилась в течение 2 месяцев после ТП.

Морфологически верифицированный первично не функционирующий ПАТ отметили у 4 пациентов (2,76%), пациенты были выписаны для продолжения ЗПТ амбулаторно и поставлены в лист ожидания на повторную ТП.

Двум пациентам (1,38%) выполнили госпитальное удаление ПАТ. У одного реципиента с отсроченной функцией причиной утраты трансплантата был не купируемый криз отторжения, ПАТ был признан

нежизнеспособным и удален. У другого пациента трансплантат функционировал, однако вследствие пересадки первично-инфицированного трансплантата ранний послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны с развитием абсцесса ложа ПАТ. С жизнесохраняющей целью пациенту выполнили нефротрансплантатэктомию, отмену иммуносупрессивной терапии и лечение антибиотиками по результатам определения чувствительности возбудителя.

90-дневная выживаемость (внегоспитальная) реципиентов составила 97,2%, не цензурированная по смерти выживаемость ПАТ – 93%, цензурированная по смерти выживаемость ПАТ – 97,2%.

У трех пациентов, выписанных с функционирующими трансплантатами (n = 139; 95,86%), в раннем периоде отметили повышение азотемии, у двух из них причиной этого были иммунологические осложнения. У одного пациента при морфологическом исследовании биопсии ПАТ выявили пограничные изменения и признаки токсичности ингибиторов кальциневрина, провели пульс-терапию глюкокортикостероидами и минимизировали дозу такролимуса с положительным эффектом, нормализацией азотемией. У другого реципиента при морфологическом исследовании выявили раннюю стадию гуморального отторжения, острый канальцевый некроз, помимо этого, по данным КТ-ангиографии диагностировали стеноз артерии ПАТ, выполнили стентирование артерии в области стеноза, провели пульс-терапию глю-

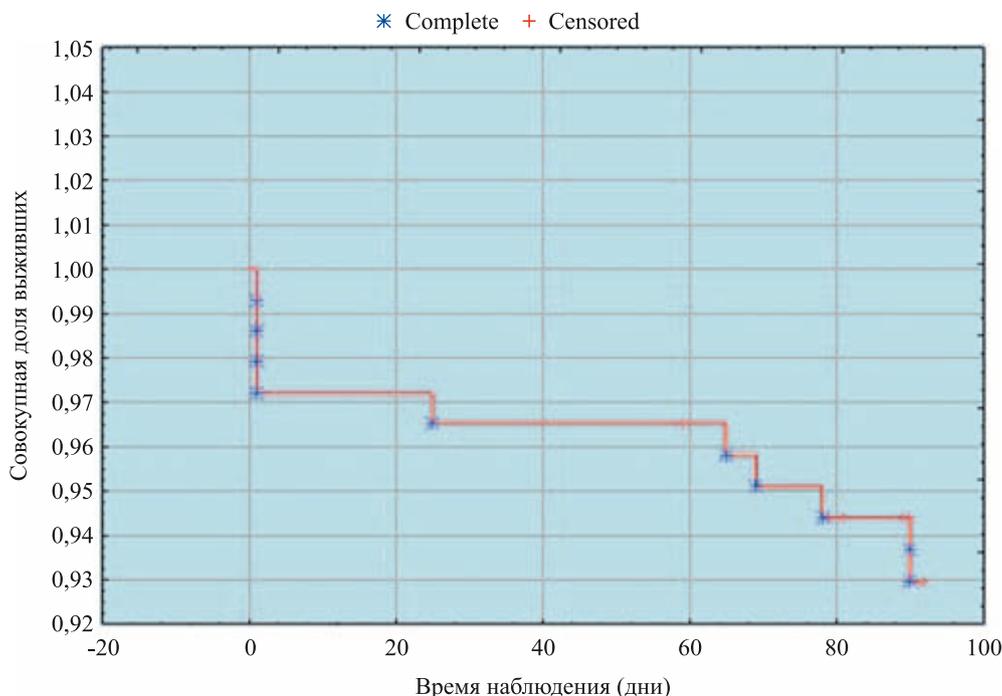


Рис. 2. Выживаемость трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде

Fig. 2. Kidney graft survival rate in the early postoperative period

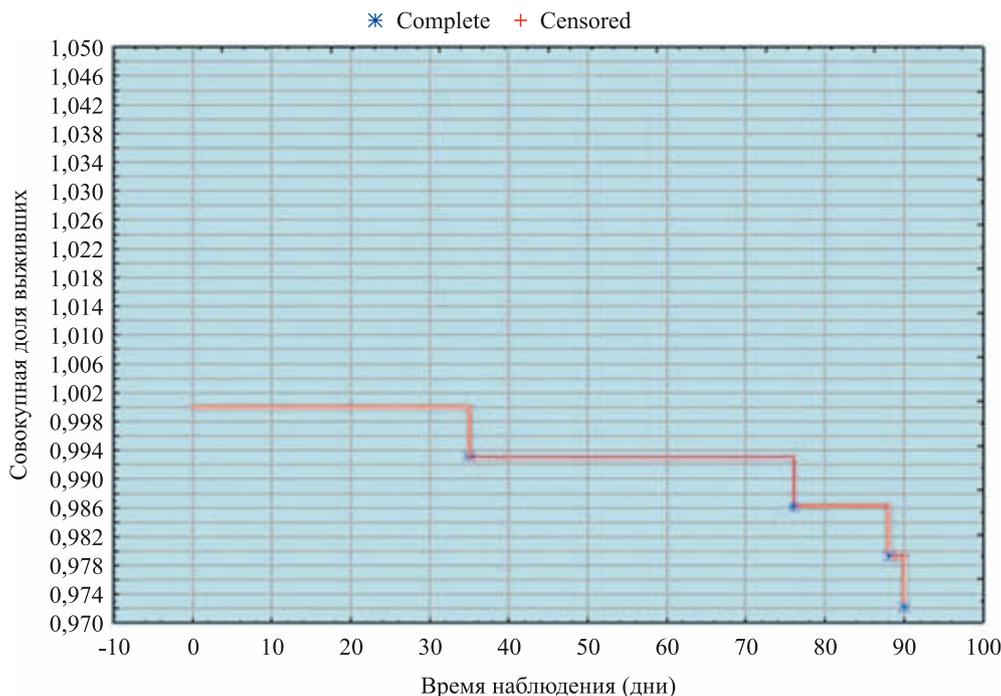


Рис. 3. Выживаемость реципиентов с сахарным диабетом 1-го типа в раннем послеоперационном периоде

Fig. 3. Survival of recipients with T1D in the early postoperative period

кортикостероидами, после проведенного лечения отметили нормализацию функции трансплантата. У третьего пациента диагностировали стеноз неоуретероцистоанастомоза, выполнили установку внутреннего мочеточникового стента, что способствовало нормализации функции почечного трансплантата.

Утрату ПАТ отметили у четырех реципиентов (2,9%). У трех пациентов причиной утраты ПАТ были иммунологические осложнения (диагноз верифицирован после выписки в другом стационаре, где пациенты проходили лечение): у одного пациента морфологически верифицировали отторжение нефротрансплантата с развитием деструктивно-некротических очагов, потребовавшее выполнения нефротрансплантатэктомии; у второго пациента морфологически верифицировали острое сосудистое отторжение трансплантата (3-й ст. по Banff), очаговый кортикальный некроз, трансплантат также удалили; у третьего пациента проведенная противокризовая терапия острого сосудисто-клеточного отторжения трансплантата (2б–3-й ст. по Banff) была без положительного эффекта, показаний к выполнению трансплантатэктомии не было. У одного пациента нефротрансплантатэктомию выполнили в связи с развитием абсцедирующего пиелонефрита трансплантата. Всем пациентам возобновили ЗПТ посредством программного ГД.

Один пациент умер с адекватно функционирующим трансплантатом от септического поражения на фоне грибковой пневмонии.

Пациенты, выписанные с первично не функционирующими почечными трансплантатами (n = 4; 2,76%), продолжали получать ЗПТ. Одному из них в раннем посттрансплантационном периоде ПАТ удалили в связи с развитием абсцедирующего пиелонефрита трансплантата; двое умерли по причине сердечно-сосудистых осложнений.

Пациенты, выписанные без трансплантатов (n = 2; 1,38%): одному из двух пациентов с удаленными трансплантатами на госпитальном этапе выполнили повторную ТП в отдаленном периоде; один пациент умер в раннем периоде после трансплантации по причине сердечно-сосудистых осложнений.

### ОБСУЖДЕНИЕ

СД сохраняет статус социально значимого заболевания, поскольку темпы роста заболеваемости остаются неутешительными, а развитие вторичных диабетических осложнений способствует высокой инвалидизации и летальности, а также значительно снижает качество жизни этой категории пациентов. Нетрансплантационные методы лечения ХБП 5-й стадии в исходе ДН ограничены в своей эффективности, поэтому ТП по-прежнему рассматривается в качестве метода выбора в лечении этих пациентов, так как значительно повышает продолжительность и качество жизни [18].

Пациенты с диабетической этиологией ХБП 5-й стадии составляют самую быстрорастущую группу реципиентов, получающих ЗПТ. Согласно

регистрационным данным разных стран, СД занимает 2–3-е место в структуре заболеваний пациентов, находящихся в листах ожидания ТП.

По данным ряда авторов, частота хирургических осложнений после ТП пациентам с СД 1-го типа колеблется в диапазоне от 1 до 30% [19–21]. Общая частота хирургических осложнений в нашем исследовании составила 9,7%, причем необходимо отметить, что 35,7% осложнений ( $n = 5$ ) соответствовали категории тяжести I и не требовали проведения какой-либо хирургической интервенции; 57,1% осложнений соответствовали категории тяжести IIIb и с целью коррекции требовали проведения хирургической интервенции под общим обезболиванием. Лишь одно осложнение соответствовало категории тяжести IVa и явилось причиной утраты нефротрансплантата.

Общая частота иммунологических осложнений ТП, по данным доступной медицинской литературы, варьирует в пределах от 4,8 до 19% [21, 22]. По полученным нами данным частота иммунологических осложнений у пациентов исследуемой группы составила 12,4%. Используемые протоколы диагностики, иммунологического мониторинга и противокризисной терапии показали высокую эффективность. Лишь у одного реципиента отметили утрату ПАТ по иммунологическим причинам.

Общая частота инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде после ТП, по данным ряда исследований, исчисляется 2–25% [19, 21, 23]. По данным нашего центра, она составила 9,7%. Выбранные протоколы профилактической антибиотикопрофилактики и проведенное лечение инфекционных осложнений способствовало сохранению ПАТ, только у одного пациента с жизнеспасающей целью была выполнена нефротрансплантатэктомия вследствие пересадки первично-инфицированного трансплантата почки.

С адекватно функционирующим трансплантатом почки выписали 138 пациентов (95,2%), у одного пациента, выписанного для продолжения ЗПТ на амбулаторном этапе, отметили восстановление функции трансплантата через 2 месяца после ТП. Частота первично не функционирующих почечных трансплантатов составила 2,8% ( $n = 4$ ). Удаление ПАТ на госпитальном этапе выполнили двум пациентам (1,4%) по причине иммунологических и инфекционных осложнений.

Госпитальная выживаемость почечных трансплантатов составила 95,9%, 90-дневная не цензурированная по смерти выживаемость трансплантатов – 93%, 90-дневная выживаемость реципиентов – 97,2%. Представленные данные по госпитальной выживаемости трансплантатов и реципиентов в других трансплантационных центрах составляют 98–99% [24, 25], однако таких научных публикаций крайне мало, поскольку чаще обсуждаются 1-летний и более

отдаленный посттрансплантационный период. Разница в указанных показателях может быть обусловлена исходным состоянием реципиентов, наличием сопутствующей коморбидной патологии, а также более жесткими критериями отбора реципиентов в лист ожидания в других центрах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зарегистрированные в нашем исследовании летальные случаи отражают высокую смертность по причине сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с утратой почечного трансплантата и вынужденных вернуться к продолжению диализных методов ЗПТ.

Бесспорным является тот факт, что пациенты с сахарным диабетом 1-го типа и ХБП 5-й стадии являются наиболее сложной группой больных. Они требуют более тщательного обследования при постановке в лист ожидания, более серьезной подготовки к трансплантации и ведения в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10<sup>th</sup> edn. Brussels, Belgium; 2021. [cited 11.04.2023]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017; 20 (1): 13–41. [In Russ., English abstract]. doi: 10.14341/DM8664.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023; 26 (2): 104–123. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal register of diabetes mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023; 26 (2): 104–123. [In Russ., English abstract]. doi: 10.14341/DM13035.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г.

- Сахарный диабет*. 2018; 21 (3): 144–159. *Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA*. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018; 21 (3): 144–159. [In Russ., English abstract]. doi: 10.14341/DM9686.
5. *Pavkov ME, Collins AJ, Coresh J, Nelson RG*. Kidney Disease in Diabetes. In: *Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB et al*. eds. *Diabetes in America*. 3<sup>rd</sup> ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. Chapt. 22. [Accessed July 22 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568002/>.
  6. *Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD*. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991–2000). *Kidney Int*. 2005; 67 (4): 1489–1499. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00227.x.
  7. *Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ*. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2004; 66 (6): 2389–2401. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.66028.x.
  8. *Brunkhorst R, Lufft V, Dannenberg B, Kliem V, Tusch G, Pichlmayr R*. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: a case-control study. *Transplantation*. 2003; 76 (1): 115–119. doi: 10.1097/01.TP.0000070225.38757.81.
  9. *Kumar S, Merchant MR, Dyer P, Martin S, Hutchison AJ, Johnson RWG et al*. Increase mortality due to cardiovascular disease in Type I diabetic patients transplanted for end-stage renal failure. *Diabet Med*. 1994; 11 (10): 987–991. doi: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00259.x.
  10. *Perez RV, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Canafax DM, Dunn DL et al*. Lessons learned and future hopes: Three thousand renal transplants at the University of Minnesota. *Clin Transpl*. 1990: 217–231.
  11. *Ozawa K, Takai M, Taniguchi T, Kawase M, Takeuchi S, Kawase K et al*. Diabetes Mellitus as a Predictive Factor for Urinary Tract Infection for Patients Treated with Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (10): 1488. doi: 10.3390/medicina58101488.
  12. *Medina-Polo J, Domínguez-Esteban M, Morales JM, Pamplona M, Andrés A, Jiménez C et al*. Cardiovascular events after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42 (8): 2981–2983. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.046.
  13. *Ziaja J, Chudek J, Kolonko A, Kamińska D, Kujawa-Szewieczek A, Kuriata-Kordek M et al*. Does simultaneously transplanted pancreas improve long-term outcome of kidney transplantation in type 1 diabetic recipients? *Transplant Proc*. 2011; 43 (8): 3097–3101. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.08.020.
  14. *King EA, Kucirka LM, McAdams-DeMarco MA, Masie AB, Al Ammary F, Ahmed R et al*. Early Hospital Readmission After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: Patient and Center-Level Factors. *Am J Transplant*. 2016; 16 (2): 541–549. doi: 10.1111/ajt.13485.
  15. *Schreiber PW, Laager M, Boggian K, Neofytos D, van Delden C, Egli A et al*. Swiss Transplant Cohort Study. Surgical site infections after simultaneous pancreas kidney and pancreas transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *J Hosp Infect*. 2022; 128: 47–53. doi: 10.1016/j.jhin.2022.07.009.
  16. *Nagendra L, Fernandez CJ, Pappachan JM*. Simultaneous pancreas-kidney transplantation for end-stage renal failure in type 1 diabetes mellitus: Current perspectives. *World J Transplant*. 2023; 13 (5): 208–220. doi: 10.5500/wjt.v13.i5.208.
  17. *Esmeijer K, Hoogeveen EK, van den Boog PJM, Konijn C, Mallat MJK, Baranski AG et al*. Dutch Transplant Centers; Dutch Kidney Transplant Centres. Superior Long-term Survival for Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation as Renal Replacement Therapy: 30-Year Follow-up of a Nationwide Cohort. *Diabetes Care*. 2020; 43 (2): 321–328. doi: 10.2337/dc19-1580.
  18. *Shingde R, Calisa V, Craig JC, Chapman JR, Webster AC, Pleass H et al*. Relative survival and quality of life benefits of pancreas-kidney transplantation, deceased kidney transplantation and dialysis in type 1 diabetes mellitus – a probabilistic simulation model. *Transpl Int*. 2020; 33 (11): 1393–1404. doi: 10.1111/tri.13679.
  19. *Khadjibaev F, Sultanov P, Ergashev D, Sadikov R, Djuraev J, Iskhakov N et al*. Frequency of Complications After Kidney Transplant in the Early Postoperative Period. *Exp Clin Transplant*. 2024; 22 (Suppl 1): 195–199. doi: 10.6002/ect.MESOT2023.P25.
  20. *Timsit MO, Kleinclauss F, Richard V, Thuret R*. Complications chirurgicales de la transplantation rénale [Surgical complications of renal transplantation]. *Prog Urol*. 2016; 26 (15): 1066–1082. [In French, English abstract]. doi: 10.1016/j.purol.2016.09.052.
  21. *Gutiérrez P, Marrero D, Hernández D, Vivancos S, Pérez-Tamajón L, Rodríguez de Vera JM et al*. Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: a matched comparative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (5): 1451–1455. doi: 10.1093/ndt/gfl771.
  22. *Treckmann JW, Goldenberg A, Malamutmann E, Witzke O, Fouzas I, Paul A et al*. Kidney Transplantation in Patients with Diabetes Mellitus: Surgical Complications. *Hepatogastroenterol*. 2011; 58 (107–108): 738–739.
  23. *Siskind E, Huntoon K, Shah K, Villa M, Blood AJ, Lumerman L et al*. Partial closure of skin wounds after kidney transplantation decreases the incidence of postoperative wound infections. *Int J Angiol*. 2012; 21 (2): 85–88. doi: 10.1055/s-0032-1315797.
  24. *Akagun T, Yelken B, Usta M, Turkmen A*. Outcome of Renal Transplantation in Patients with Diabetes Mellitus: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2022; 54 (8): 2174–2178. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.08.024.
  25. *Suzuki T, Nakao T, Harada S, Nakamura T, Koshino K, Sakai K et al*. Results of kidney transplantation for diabetic nephropathy: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2014; 46 (2): 464–466. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.076.

Статья поступила в редакцию 22.07.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 22.07.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-33-45

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА – ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ

К.О. Семаш<sup>1, 2</sup>, Т.А. Джанбеков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Узбекистан

**Введение.** Трансплантация печени от живого донора является эффективным методом лечения пациентов с различными видами терминальных заболеваний печени. **Цель:** оценить результаты первых самостоятельно проведенных трансплантаций печени от живого донора в РНПМЦХ им. В. Вахидова на базе отделения гепатобилиарной хирургии и показать, что в условиях нашей клиники трансплантация печени является выполнимой процедурой. **Материалы и методы.** С октября 2021-го по декабрь 2023 года в нашем отделении было проведено 40 трансплантаций правой доли печени от живого донора. Оценивались краткосрочные и отдаленные результаты у реципиентов. Также были оценены результаты донорских резекций печени. **Результаты.** В 1 случае (2,5%) развился тромбоз печеночной артерии. В 3 случаях (7,5%) были диагностированы стенозы артериальных анастомозов, которые были устранены эндоваскулярным баллонным расширением. В 3 случаях (7,5%) развился синдром обкрадывания селезеночной артерией; он был разрешен эндоваскулярной эмболизацией селезеночной артерии. У одного пациента (2,5%) развился тромбоз воротной вены. У 2 пациентов (5%) через 10 месяцев после трансплантации был выявлен стеноз воротной вены; была проведена эндоваскулярная баллонная ангиопластика с хорошим клиническим эффектом. Желчные осложнения составили 45%, из которых 89% были желчеистечения, а 11% – стриктуры желчных анастомозов. Госпитальная летальность составила 12,5%. **Заключение.** Результаты нашего опыта и анализ пост-трансплантационных осложнений сопоставимы с данными мировой литературы и приемлемы на этапе внедрения программы трансплантации печени. Трансплантация выполнима в условиях нашего центра, однако необходимо улучшать хирургические и консервативные методы лечения с целью минимизации развития как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, трансплантация печени от живого донора, цирроз печени.

## RIGHT LOBE LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION – EXPERIENCE FROM THE DEPARTMENT OF HEPATOBILIARY SURGERY

К.О. Semash<sup>1, 2</sup>, Т.А. Dzhanbekov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> National Children's Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Vakhidov Republican Specialized Surgical Research and Practical Medical Center of Surgery, Tashkent, Uzbekistan

**Background.** Living-donor liver transplant (LDLT) is a life-saving procedure for patients with end-stage liver diseases. **Objective:** to evaluate the outcomes of the first independent LDLT performed at the Department of Hepatobiliary Surgery, Vakhidov Republican Specialized Surgical Research and Practical Medical Center of Surgery, and to demonstrate that liver transplantation (LT) is a feasible procedure at our institution. **Materials and methods.** From October 2021 to December 2023, 40 right lobe LDLTs were performed in our department. Short-term and long-term outcomes in recipients were assessed. The outcomes of transplant hepatectomy were also evaluated. **Results.** Hepatic artery thrombosis developed in 1 case (2.5%); arterial anastomotic stenosis was

**Для корреспонденции:** Семаш Константин Олесяевич. Адрес: 100096, Ташкент, ул. Кичик халка йўли, 10. Тел. +998 (94) 090-89-05. E-mail: mail@doctorsemash.com

**Corresponding author:** Konstantin Semash. Address: 10, Kichik Halka Yuli, Tashkent, 100096, Uzbekistan. Phone: +998 (94) 090-89-05. Email: mail@doctorsemash.com

detected in 3 cases (7.5%), which were repaired by endovascular balloon dilation; splenic artery steal syndrome was diagnosed in 3 cases (7.5%), which was resolved by endovascular splenic artery embolization. One patient (2.5%) developed portal vein thrombosis. Two patients (5%) had portal vein stenosis 10 months after transplantation; endovascular balloon angioplasty was performed with good clinical effect. Biliary complications accounted for 45%, of which 89% were biliary leaks and 11% were anastomotic biliary stricture. In-hospital mortality was 12.5%. **Conclusion.** The results of our experience and analysis of post-transplant complications are comparable with those of the world literature and are acceptable at the stage of implementation of the LT program. Transplantation is feasible at our center, but it is necessary to improve surgical and conservative treatment techniques in order to minimize early and late postoperative complications.

*Keywords: liver transplantation, living-donor liver transplant, cirrhosis.*

## ВВЕДЕНИЕ

С момента выполнения первой трансплантации печени (ТП) Томасом Старзлом [1] в 1963 году глобальное трансплантологическое сообщество прошло путь от изолированных клинических попыток к широкому признанию ТП как метода лечения острых и хронических заболеваний печени, злокачественных опухолей и других печеночных заболеваний. За это время спектр показаний для ТП расширился от единичных до десятков нозологических форм. По мере увеличения потребности в данной операции трансплантация печени от живого донора (ТПЖД) представляет собой альтернативную опцию для многих пациентов, которые иначе погибли бы, ожидая донорского органа. В последние годы было показано, что ТПЖД является клинически безопасным методом лечения и результаты ее сопоставимы с результатами трансплантаций печени от умерших доноров. Также ТПЖД значительно увеличивает ограниченный пул доноров [2].

В Республике Узбекистан более 50 человек на 100 000 населения ежегодно умирают от цирроза печени и его осложнений. Основными причинами цирроза печени в Узбекистане являются вирусный гепатит В и С [3, 4]. До 2018 года в стране не существовало законодательной базы для трансплантации органов. В 2018 году Правительство Республики приняло постановление о возможности трансплантации органов от живого донора, а в феврале 2018 года команда НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени В.И. Шумакова во главе с академиком С.В. Готье провела серию первых трансплантаций печени. С тех пор на регулярной основе такие операции начали проводиться только с октября 2021 года [5].

**Целью** нашей работы было оценить результаты первых 40 самостоятельно проведенных трансплантаций печени от живого донора в РНПМЦХ им. В. Вахидова на базе отделения гепатобилиарной хирургии и показать, что в условиях нашей клиники трансплантация печени является выполнимой процедурой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа родственной трансплантации печени в Республике Узбекистан на базе отделения гепатобилиарной хирургии в Республиканском специализированном научно-практическом центре хирургии им. академика В. Вахидова (Ташкент) на регулярной основе стартовала в октябре 2021 года. Хирургический процесс (донорский и реципиентский этапы), а также послеоперационное ведение пациентов полностью курировались двумя опытными врачами трансплантологами.

Ретроспективный обзор и анализ были проведены на основе проспективно собранных сведений из нашей базы данных о трансплантациях, выполненных с октября 2021-го по декабрь 2023 года. Средний период наблюдения составил 7 месяцев (диапазон 1–26 месяцев).

## Реципиенты

За период исследования мы провели 40 трансплантаций правой доли печени взрослым пациентам. Среди них было 28 (70%) мужчин и 12 (30%) женщин. Медианный возраст составил 40 (18–56) лет со средним значением показателя MELD 18 баллов (10–30). Основными показаниями к трансплантации печени были цирроз печени в исходе вирусного гепатита В + D (34 случая), цирроз печени в исходе вирусного гепатита С (3 случая), аутоиммунный гепатит (2 случая) и токсический гепатит (1 случай). У всех пациентов был диагностирован синдром портальной гипертензии и его осложнения, включая варикозно-расширенные вены пищевода (в 100% случаев), кровотечения из варикозных вен пищевода (7 случаев), спленомегалию (в 100% случаев), цитопению (в 100% случаев). Семи пациентам до трансплантации проводилось лигирование варикозных вен пищевода для профилактики кровотечений. Трем пациентам перед ТП проводилась эмболизация селезеночной артерии из-за гиперспленизма. У двух пациентов был выявлен тромбоз воротной вены 3-й стадии по классификации Yerdell. Пациентам не проводилась трансплантация печени с несовместимыми донорами по системе АВ0. Основные демографические и клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Исходные характеристики реципиентов и хирургические особенности**  
**Baseline characteristics of recipients and the surgical features**

Данные	Значения (n = 40)
Возраст, лет	40 (18–56)
Пол	
Мужской	28 (70%)
Женский	12 (30%)
Показания к трансплантации	
Вирусный гепатит В + D	34 (85%)
Вирусный гепатит С	3 (7,5%)
Аутоиммунный гепатит	2 (5%)
Токсический гепатит	1 (2,5%)
MELD	18 (10–30)
Признаки портальной гипертензии	40 (100%)
Тромбоз воротной вены до трансплантации	2 (5%)
Период наблюдения после трансплантации, месяцы	7 (1–26)
Время операции, минуты	570 (410–785)
Кровопотеря	1200 (600–5000)
Масса трансплантата, граммы	720 (515–940)
GRWR, %	1,05 (0,7–2,0)
Пластика вен на трансплантате	
Единственная ППВ, пластика не выполнялась	28 (80%)
2 НППВ, пластика не выполнялась	3 (7,5%)
3 НППВ, объединение устьев	2 (5%)
Объединение устьев вен S8 и ППВ	2 (5%)
PTFE протез, вена S5	1 (2,5%)
PTFE протез, вена S8	1 (2,5%)
PTFE протез, объединение вен S5 и S8	1 (2,5%)
Конduit из серповидной связки, объединение вен S5 и S8	1 (2,5%)
Протез из пупочной вены, объединение вен S5 и S8	1 (2,5%)
Количество кавальных анастомозов	
1	26 (65%)
2	14 (35%)
Артериальный анастомоз	
Раздельный шов	17 (42,5%)
Обвивной шов	21 (52,5%)
Раздельный шов, анастомоз с селезеночной артерией	2 (5%)
Лигирование селезеночной артерии	
Диаметр ПА, мм	4,2 (2,8–6,0)
Диаметр СА, мм	8,6 (5,2–10,1)
Разница диаметров СА и ПА, %	95 (4–239%)
Лигирование СА	35 (87,5%)
Билиарная реконструкция	
Билио-билиарный анастомоз (1 проток)	11 (27,5%)
Билио-билиарный + билиодигестивный анастомозы	1 (2,5%)
Билиодигестивный анастомоз (1 проток)	7 (17,5%)
Билиодигестивный анастомоз (2 протока, 1 анастомоз)	10 (25%)
Билиодигестивный анастомоз (2 протока, 2 анастомоза)	4 (10%)
Билиодигестивный анастомоз (3 протока, 2 анастомоза)	6 (15%)
Билиодигестивный анастомоз (3 протока, 1 анастомоз)	1 (2,5%)

*Примечание.* MELD – модель терминальной стадии заболевания печени; GRWR – соотношение веса трансплантата и реципиента; PTFE – политетрафторэтилен; ППВ – правая печеночная вена; НППВ – нижняя правая печеночная вена; ПА – печеночная артерия; СА – селезеночная артерия.

*Note.* MELD – Model for End Stage Liver Disease; GRWR – graft-to-recipient weight ratio; PTFE – polytetrafluoroethylene; ППВ – right hepatic vein; НППВ – inferior right hepatic vein; ПА – hepatic artery; СА – splenic artery.

Для периоперационного ведения всех пациентов мы использовали рекомендации общества ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – ускоренное восстановление после трансплантации печени) [6]. Все пациенты с вирусными гепатитами получали противовирусную терапию до трансплантации до достижения стойкого вирусологического ответа на терапию.

## Доноры

Все реципиенты получили трансплантат правой доли печени от живых доноров. В 37 случаях донорство было родственным. Степень родства между донорами и реципиентами распределилась следующим образом: 11 сыновей, 10 братьев, 9 сестер, 4 двоюродных брата, 1 отец, 1 племянник и 1 тетя. Кроме того, согласно законодательству Республики Узбекистан, допускается рассматривать супругов как доноров органов и тканей, при условии что они прожили в браке более 3 лет. Ввиду этого в качестве доноров были утверждены 3 жены реципиентов.

Все доноры проходили обследование согласно стандартному протоколу, который мы адаптировали для нашего центра [7]. Обследование включало первичную оценку (анамнез, индекс массы тела, группа крови), клинические анализы крови, биохимические анализы крови, коагулограмму, вирусологическое обследование (HBV и HCV), ЭКГ, эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию грудной клетки, компьютерную томографию с контрастным усилением с исследованием вариантной анатомии сосудов печени, МР-холангиопанкреатографию для определения анатомии желчных протоков, а также эзофагогастродуоденоскопию. Все доноры также проходили эластометрию печени для оценки степени стеатоза. Также все доноры проходили психосоциальную оценку и юридическую консультацию для подтверждения своего родства с реципиентом.

Доноры с сердечно-сосудистыми заболеваниями, неврологическими и психическими расстройствами, а также печеночным стеатозом S1 и выше по данным эластометрии были исключены. Также были исключены доноры с низким коэффициентом веса трансплантата к весу реципиента (Graft-to-Recipient Weight Ratio, GRWR), вариантной анатомией воротной вены (были одобрены доноры только с анатомией воротной вены 1-го типа по классификации Nakamura [8]).

В отношении волюметрии мы выбирали доноров, у которых оценочный остаточный объем паренхимы печени составлял не менее 35%. Доноры с диаметром правой печеночной артерии менее 2 мм были исключены. Также мы исключали доноров со сложной анатомией вен 5-го и 8-го сегментов печени (с несколькими ветвями S5 и S8, требующими сложной венозной пластики). Для периоперационного ведения доноров мы использовали Рекомендации Общества

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – руководство по периоперационному уходу при операциях на печени: ускоренное восстановление после операции) [9].

## Хирургическая техника

Как было описано выше, во всех случаях трансплантатом являлась правая доля печени. Операция у доноров выполнялась с использованием традиционной хирургической техники. Мобилизация афферентных и эфферентных сосудов правой доли печени, а также желчных протоков проводилась с использованием прецизионной техники. Плоскость резекции намечалась после временного пережатия афферентного притока к правой доле печени по линии демаркации. В спорных случаях использовали интраоперационную доплерографию для определения плоскости резекции паренхимы. Разделение паренхимы выполнялось с использованием аппарата CUSA Excel (Integra, США) и биполярного пинцета с орошением коагуляционного поля физиологическим раствором. Все сосуды, питающие левую долю, оставались неповрежденными. Желчный проток обрабатывался и пересекался без применения коагуляции.

Во всех случаях для обработки трансплантата использовался консервирующий раствор гистидина-триптофана-кетоглутарата (НТК, Кустодиол, Dr. F. KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия). Если трансплантат имел значимые вены 5-го и 8-го сегментов (диаметром 5 мм и более), выполнялась венозная пластика с использованием протезов из политетрафторэтилена. В двух случаях в качестве протезов для венопластики использовался кондуит с использованием серповидной связки донора и пупочной вены реципиента (рис. 1). Желчные протоки также оценивались, и если обнаруживали несколько желчных протоков на небольшом расстоянии друг от друга – выполнялась пластика желчных протоков путем их объединения непрерывным обвивным швом с использованием нити PDS 5/0.

При технической возможности применялась кавальная реконструкция по методике «Piggy-Back» на боковом пережатии печеночных вен с сохраненным кровотоком по нижней полой вене. Если трансплантат имел несколько правых печеночных вен, накладывались дополнительные кавальные анастомозы по числу дополнительных вен. Воротная вена реципиента анастомозировалась с воротной веной трансплантата «конец в конец» с использованием нити Prolene 5/0.

При выполнении артериальных анастомозов применялись различные хирургические техники. Так, при диаметре правой печеночной артерии донора менее 2,5 мм или при большом несоответствии между артериями донора и реципиента применялись отдельные швы нитью Prolene 7/0 (с использованием

бинокулярной оптики с увеличением в 3,5 раза). При диаметре правой печеночной артерии донора более 2,5 мм применялся обвивной шов с использованием нити Prolene 7/0. Все анастомозы формировались с общей печеночной артерией реципиента, но в двух случаях была использована селезеночная артерия из-за выраженного поражения атеросклерозом интимы общей печеночной артерии у реципиентов. Мы рутинно использовали интраоперационную доплерографию (УЗИ) для контроля артериального притока после наложения артериального анастомоза, а также после выполнения реконструкции желчных путей и окончательного гемостаза.

Также определялись показания для лигирования селезеночной артерии для профилактики синдрома обкрадывания селезеночной артерии по следующим критериям: если диаметр селезеночной артерии превышал диаметр печеночной артерии на 50% или более (данные предоперационного МСКТ обследования), то селезеночную артерию лигировали. Лигирование селезеночной артерии производилось на уровне ворот селезенки или на уровне чревного ствола. Для профилактики недостаточного артериального кровоснабжения и уменьшения портальной гиперперфузии [10–11] мы старались использовать трансплантаты с GRWR более 0,9%.

Для билиарной реконструкции мы использовали билио-билиарные и билиодигестивные анастомозы на выключенной по методике Ру петле тонкой кишки с применением каркасного дренирования [12]. Если трансплантат имел единственный желчный проток

диаметром >3 мм, накладывался билио-билиарный анастомоз. В остальных случаях накладывался билиодигестивный анастомоз на выключенной по методике Ру петле тонкой кишки с каркасным наружным дренированием желчных протоков [26].

### Иммуносупрессивная терапия

Индукционная иммуносупрессия осуществлялась с применением базиликсимаба 20 мг. После этого вводился метилпреднизолон (10 мг/кг) после портальной реперфузии. Поддерживающая иммуносупрессивная схема включала такролимус и метилпреднизолон в низких дозах. Микофенолата мофетил назначался по показаниям. Целевая концентрация такролимуса в сыворотке крови составляла 6–9 нг/мл. Побочные эффекты иммуносупрессивных препаратов учитывались при принятии решения об отмене или замене препарата.

### Послеоперационный сосудистый мониторинг и профилактика сосудистых осложнений

Всем пациентам проводилась комплексная тромبوпрофилактика для снижения риска сосудистых осложнений. Рутинная профилактика послеоперационных артериальных осложнений включала введение алпростадилла (простагландина E1) после артериальной реперфузии. Далее, начиная с первых послеоперационных суток, назначался низкомолекулярный гепарин, и низкие дозы аспирина – начиная с 4-х пос-

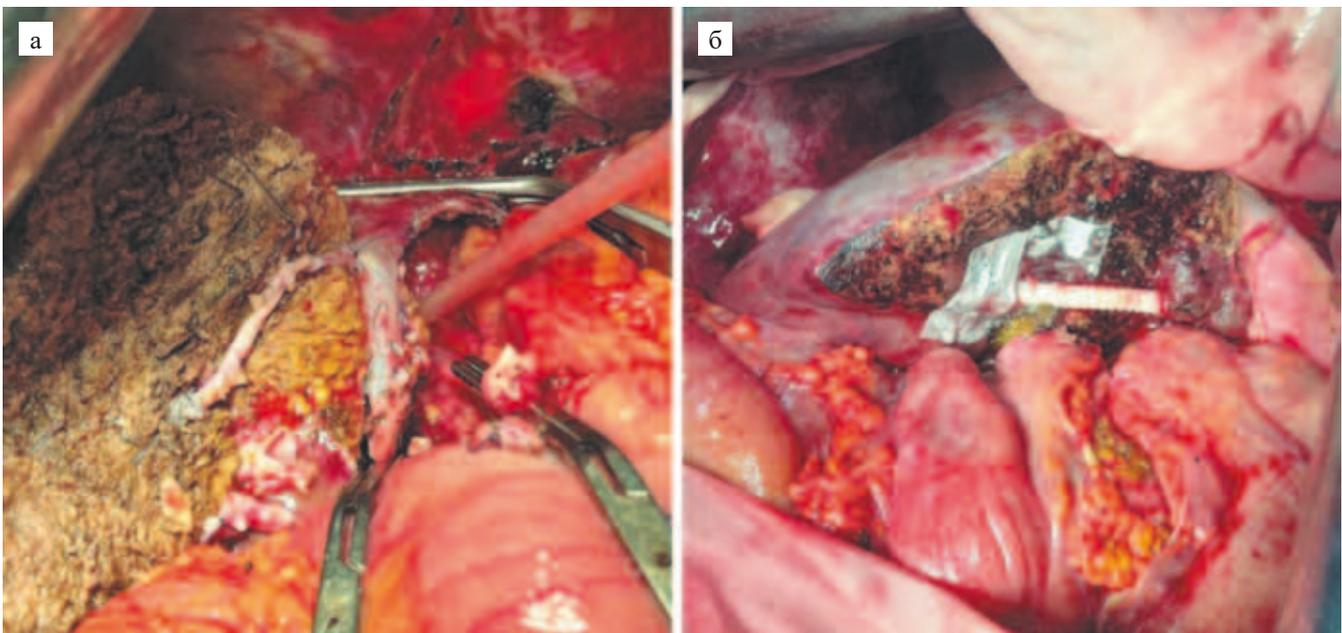


Рис. 1. Варианты реконструкции венозного оттока: а – пластика вен 5-го и 8-го сегментов с использованием серповидной связки донора; б – пластика вен 5-го и 8-го сегментов с использованием протеза из политетрафторэтилена

Fig 1. Venous outflow reconstruction variations: a – vein reconstruction of segments 5 and 8 using the donor's falciform ligament; б – vein reconstruction of segments 5 and 8 using a polytetrafluoroethylene graft

леоперационных суток. Алпростадил отменяли через 7 дней после операции. Лечение НМГ продолжалось в течение 2 недель после трансплантации. В течение 3 месяцев после операции пациенты получали аспирин. В случаях значительной коагулопатии, признаков кровотечения или количества тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  тромбопрофилактику полностью или частично отменяли до тех пор, пока соответствующее осложнение не было купировано. Также мы проводили внутривенную поддержку объема жидкости с ежедневным контролем гидробаланса.

Первые 7 дней после трансплантации регулярно проводился УЗ-мониторинг. Для рутинного УЗ-мониторинга использовались ультразвуковые системы GE Logiq P6 (General Electric, США) и Mindray DC-40 (Mindray Medical International Limited, КНР) со стандартными блоками конвекционных датчиков С6-2. Первый послеоперационный контроль артериального кровотока с помощью УЗИ выполнялся после транспортировки пациента в отделение реанимации. Последующие исследования проводились каждые 6 часов в течение первой недели после операции. Через неделю контроль УЗИ проводился один раз в день. В сложных случаях период УЗ-мониторинга мог длиться более 1 недели [11].

Значимыми изменениями при доплерографии мы считали: затруднение визуализации артерии, изменение индекса резистентности (RI, resistance index) с его возрастанием до более 0,85 или снижением до менее 0,5, а также снижение пиковой скорости артериального кровотока до менее 15 см/с. В таких случаях начинали перманентную инфузию гепарина (болюсная доза 80 ЕД/кг и поддерживающая доза 18 ЕД/кг/ч) с частичным контролем тромбопластинового времени каждые 6 часов [11, 13, 14]. В случаях когда печеночный артериальный кровоток не удалось визуализировать с помощью УЗИ, выполняли срочную контрастную МСКТ или же пациента срочно доставляли в эндоваскулярную операционную для проведения диагностической ангиографии. После подтверждения нарушения артериального кровоснабжения трансплантата выполнялось немедленное восстановление кровотока [15].

Для контроля кровотока по воротной вене оценивали объем и линейную скорость кровотока по данным доплерографии. Если в первые 72 часа после трансплантации проявлялись признаки окклюзивного тромбоза воротной вены, выполнялась релапаротомия и ревизия анастомоза. В остальных случаях начиналась терапия гепарином.

### **Оцениваемые переменные и статистическая обработка**

Для доноров и реципиентов были проанализированы исходные переменные, такие как возраст,

пол, масса тела и дата операции. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo [16] и для пациентов с осложнениями рассчитывали комплексный индекс осложнений (Comprehensive Complication Index, CCI) [17] для оценки тяжести течения каждого конкретного случая, поскольку классификация Clavien–Dindo не учитывает случаи, когда у одного и того же пациента развивается несколько осложнений, а CCI дает возможность понять и оценить тяжесть пациента с учетом всех перенесенных осложнений.

Результаты во время госпитализации мы рассматривали как краткосрочные результаты. Отдаленные результаты охватывают период наблюдения в течение 26 месяцев после операции.

Непрерывные переменные представлены в виде медиан и диапазонов. Категориальные переменные выражаются в виде чисел и процентов. Показатели выживаемости пациентов рассчитывались с использованием метода Каплана–Мейера. Переменные со значением  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (США), Orange3 (Словения), IBM SPSS 26 (США).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Реципиенты**

Медианное время операции у реципиентов составило 570 (410–785) минут, а медианная кровопотеря составила 1200 (600–5000) миллилитров. У 28 (80%) трансплантатов правой доли была единственная правая печеночная вена без значимых дополнительных вен, в данных случаях венопластика не выполнялась и был наложен единственный кавальный анастомоз. В пяти случаях (12,5%) были дополнительные нижние правые печеночные вены (НППВ): одна дополнительная НППВ в трех случаях (7,5%) и две дополнительные НППВ в двух случаях (5%). У пациентов с двумя дополнительными НППВ выполнено объединение НППВ в одно устье, и было наложено два кавальных анастомоза во время кавальной реконструкции. В случаях с одной дополнительной НППВ выполнялось наложение двух кавальных анастомозов без дополнительной венопластики. У трех пациентов мы использовали протезы из политетрафторэтилена для венозной пластики на фоне наличия значимых вен сегментов 5 и 8 на трансплантате. В 1 (2,5%) случае для пластики вен 5-го и 8-го сегментов мы использовали кондуит, созданный из серповидной связки донорской печени. Еще в одном случае для аналогичной пластики использовалась расширенная пупочная вена реципиента. Всего у 14 (35%) пациентов потребовалось выполнение двух кавальных анастомозов.

Все артериальные анастомозы были выполнены с общей печеночной артерией реципиента, но в двух случаях использовалась селезеночная артерия из-за тяжелых атеросклеротических поражений общей печеночной артерии у реципиентов. В 35 (87,5%) случаях диаметр селезеночной артерии (СА) превышал диаметр печеночной артерии (ПА) реципиента на 50% и более. Средний диаметр ПА составил 4,2 мм (2,8–6,0 мм), а средний диаметр СА – 8,8 мм (5,2–10,3 мм). Медиана разницы диаметров СА и ПА составила 95% (4–241%). Медиана соотношения коэффициента массы трансплантата к весу реципиента (Graft to Recipient Weight Ratio, GRWR) составляла 1,1 (0,7–2,0). Среди всех 40 пациентов селезеночная артерия была лигирована во всех случаях, когда диаметр СА превышал диаметр печеночной артерии на 50% или более – 35 (87,5%), из них перевязка СА выполнялась на воротах селезенки в 3 случаях и на уровне чревного ствола в 27 случаях.

Ввиду различных анатомических особенностей донорских трансплантатов мы использовали различные техники билиарной реконструкции (см. рис. 2). У 11 пациентов был выполнен билио-билиарный анастомоз. Билиодигестивные анастомозы с использованием выключенной по методике Ру петли тонкой кишки были выполнены в 28 случаях. У одного пациента трансплантат имел дополнительный правый нижний желчный проток, поэтому был выполнен билиодигестивный анастомоз с использованием выключенной по методике Ру петли тонкой кишки с основным протоком и билио-билиарный анастомоз с дополнительным правым печеночным протоком. Периоперационные характеристики пациентов суммированы в табл. 1.

**Отторжение.** Среди проанализированных наблюдений у 10% пациентов произошел острый криз

отторжения, на сроках от 2 до 14 дней после трансплантации. Положительный результат пульс-терапии метилпреднизолоном был достигнут в 50% случаев, два пациента умерли в раннем послеоперационном периоде из-за острой дисфункции трансплантата. Для всех пациентов с признаками отторжения трансплантата снижение дозы кортикостероидов после пульс-терапии сопровождалось назначением микофеноловой кислоты в качестве третьего компонента иммуносупрессивной терапии.

**Сосудистые осложнения.** Осложнения, связанные с печеночной артерией, возникли у 7 пациентов. Данные осложнения суммированы в табл. 2. Все эпизоды недостаточного артериального кровоснабжения печени развились в течение первой недели послеоперационного периода. У одного пациента произошел тромбоз артерии трансплантата печени (ТАП). У трех пациентов (42,8%) наблюдался стеноз артерии трансплантата печени (САП), и еще у трех развился синдром обкрадывания селезеночной артерией (steal-синдром). Все эпизоды синдрома обкрадывания произошли у пациентов с нелигированной селезеночной артерией.

Во всех случаях при развитии нарушения артериального кровотока проводилась селективная целиакография. Пациенту с тромбозом артерии выполнена баллонная ангиопластика со стентированием ПА. Всем пациентам с САП была выполнена баллонная ангиопластика без стентирования. Пациентам с синдромом обкрадывания выполнялась эмболизация СА при помощи спиралей. У одного пациента с синдромом обкрадывания при селективной ангиографии был поврежден артериальный анастомоз трансплантата, ввиду чего была выполнена экстренная релапаротомия с целью остановки кровотечения из анастомоза с последующей перевязкой СА. За период

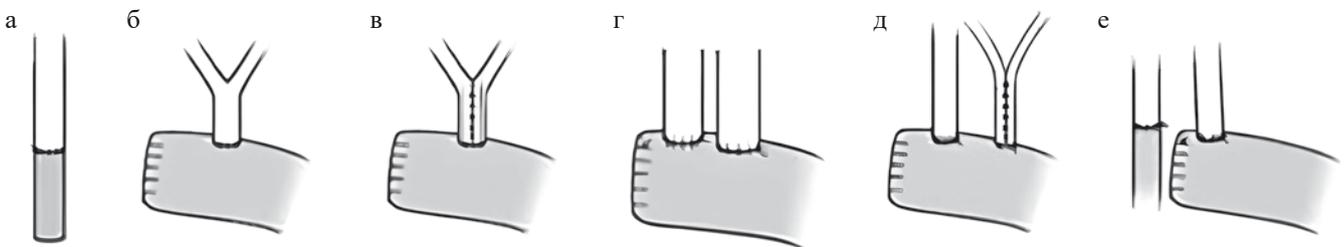


Рис. 2. Варианты реконструкции желчеотведения: а – билио-билиарный анастомоз; б – билиодигестивный анастомоз на выключенной по Ру петле тонкой кишки; в – дуктопластика (объединение) двух или трех протоков и билиодигестивный анастомоз на выключенной по Ру петле тонкой кишки; г – два отдельных анастомоза желчных протоков с выключенной по Ру петлей тонкой кишки; д – три желчных протока на трансплантате – дуктопластика (объединение) двух протоков и наложение двух отдельных анастомозов желчных протоков с петлей Ру; е – анастомоз общего желчного протока с петлей Ру и билио-билиарный анастомоз с aberrantным желчным протоком правой доли печени

Fig. 2. Biliary reconstruction variations: а – bilio-biliary anastomosis; б – biliodigestive anastomosis on the Roux-en-Y jejunal loop; в – ductoplasty (joining) of two or three ducts and biliodigestive anastomosis on the Roux-en-Y jejunal loop; г – two separate bile duct anastomoses with the Roux-en-Y jejunal loop; д – three bile ducts on the graft – ductoplasty (joining) of two ducts and imposition of two separate bile duct anastomoses with Roux-en-Y jejunal loop; е – common bile duct anastomosis with Roux-en-Y jejunal loop and bilio-biliary anastomosis with aberrant bile duct of the liver right lobe

наблюдения повторных эпизодов снижения артериального кровоснабжения не выявлено.

Осложнения, связанные с воротной веной, также суммированы в табл. 2. Так, у трех наблюдались осложнения воротной вены. У одного пациента развился острый окклюзивный тромбоз воротной вены (ТВВ) на 2-й день после трансплантации. Диагноз был подтвержден при помощи доплеровской ультрасонографии. Состояние сопровождалось резким подъемом печеночных трансаминаз (АЛТ 2500, АСТ 1800 Ед/л), а также билирубинемией (210 мкмоль/л). Пациенту была выполнена экстренная лапаротомия, ревизия портального анастомоза, тромбэкстракция. У данного пациента развилась тяжелая дисфункция трансплантата печени, несмотря на дальнейшее адекватное кровоснабжение и проводимую комплексную терапию (в том числе методы экстракорпоральной детоксикации), пациент умер на 9-е сутки после

повторной операции. У двух пациентов наблюдался стеноз воротной вены (СВВ), который развился в течение года после трансплантации. У данных пациентов СВВ клинически проявлялся признаками дисфункции трансплантата (билирубинемия, цитолитический синдром), а также развитием синдрома портальной гипертензии (цитопения, асцит). Данным пациентам была проведена перкутанная баллонная ангиопластика стеноза воротной вены [18]. Эти пациенты живы и наблюдаются амбулаторно с удовлетворительной функцией трансплантата печени.

**Билиарные осложнения.** Билиарные осложнения возникли у 16 пациентов. Наиболее частым клиническим осложнением было желчеистечение – 14 случаев. Также у двух пациентов развились поздние стриктуры желчных протоков: у одного через 18 месяцев после трансплантации развилась анастомотическая стриктура билио-билиарного анастомоза, а у другого – через 12 мес. после трансплантации стриктура билиодигестивного анастомоза.

Билиарные осложнения возникли у 4 пациентов (57,1%) с артериальными осложнениями: у одного пациента с тромбозом печеночной артерии, у двух пациентов с синдромом обкрадывания и у одного пациента со стенозом печеночной артерии. Во всех случаях наблюдалось желчеистечение, стриктур желчных путей не возникало. У одного пациента с билиодигестивным анастомозом выполнено пункционное дренирование биломы под контролем ультразвуковой навигации. Еще одному пациенту с билиарно-билиарным анастомозом при помощи эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХПГ) был установлен билиарный стент, что позволило остановить желчеистечение. У остальных пациентов желчеистечение развилось при наличии страховочных дренажных трубок и закрылось самостоятельно, без какого-либо дополнительного вмешательства.

Для сравнения, у пациентов без артериальных осложнений желчеистечение возникло у 10 больных (30,3%,  $p = 0,039$ ) в раннем послеоперационном периоде. В этой же группе больных развились поздние стриктуры анастомотических желчных протоков, которые были описаны выше. Этим пациентам были проведены реконструктивные операции.

**Прочие осложнения.** Все осложнения были разделены на ранние и поздние и представлены в табл. 3. Среди ранних осложнений у двух пациентов были раневые серомы (1-я степень по Clavien–Dindo), у 7 пациентов выполнено дренирование плевральных полостей по поводу плевритов, у одного пациента развилось желудочно-кишечное кровотечение (степень 3а по Clavien–Dindo). Тяжелые осложнения включали два желчных перитонита, потребовавших хирургического вмешательства, два внутренних кровотечения (диффузное кровотечение вследствие дис-

Таблица 2

**Сосудистые осложнения**  
**Vascular complications**

Всего осложнений, n	8 из 40 (20%)
Артериальные осложнения, n (%)	
ТАТП	1 (14,4%)
САТП	3 (42,8%)
Синдром обкрадывания	3 (42,8%)
САТП при лигировании СА в воротах селезенки	3 из 3 (100%)
САТП при лигировании СА у чревного ствола	–
Синдром обкрадывания после лигирования СА	–
Синдром обкрадывания без лигирования СА	3 из 5 (60%)
Послеоперационный день развития осложнения (диапазон)	
ТАТП	7 (7)
САТП	3 (3)
Синдром обкрадывания	4 (0–7)
Осложнения воротной вены, n (%)	
ТВВ	1 (2,5%)
СВВ	2 (5%)
Послеоперационный день развития осложнения (диапазон)	
ТВВ	2-е п/о сутки
СВВ	10,5 (9–12) п/о мес.

*Примечание.* ТАТП – тромбоз артерии трансплантата печени; САТП – стеноз артерии трансплантата печени; СА – селезеночная артерия; ТВВ – тромбоз воротной вены; СВВ – стеноз воротной вены; п/о – послеоперационный.

*Note.* ТАТП – hepatic artery thrombosis; САТП – hepatic artery stenosis; СА – splenic artery; ТВВ – portal vein thrombosis; СВВ – portal vein stenosis; п/о – postoperative.

семинарированного внутрисосудистого свертывания крови в одном случае и артериальное кровотечение из культи коронарной связки печени у второго пациента) (степень 3b по Clavien–Dindo). Также мы успешно вылечили 3 случая сепсиса и 1 случай тяжелой аспирации, который произошел на 7-е послеоперационные сутки. У одного пациента развились судороги из-за высокой концентрации такролимуса в сыворотке крови. Судорожный синдром купирован

снижением дозировки такролимуса и назначением вальпроевой кислоты. У одного пациента наблюдалась демиелинизация моста головного мозга, которая проявлялась неврологическим дефицитом, снижением сознания и потерей речи. Случай сопровождался повышением уровня натрия в плазме на 11 мкмоль/л в течение 24 часов в первые сутки после трансплантации. Клиника данного состояния развилась на 8-е сутки после трансплантации. Диагноз был подтвержден

Таблица 3

**Ранние и поздние посттрансплантационные осложнения**  
**Early and late post-transplant complications**

Осложнение, Clavien–Dindo	Ранние осложнения, n	Поздние осложнения, n
<i>Стадия 1</i>		
Серома/ранеая инфекция	2	
<i>Стадия 2</i>		
Желчеистечение	6	
Острое отторжение	2	
Хроническое отторжение		1
Вирусный гепатит В <i>de novo</i>		1
<i>Стадия 3a</i>		
Желчеистечение	6	
Правосторонний плеврит	5	
Двусторонний плеврит	2	
Желудочно-кишечное кровотечение	1	
Абсцессы трансплантата печени		3
ТАТП	1	
САТП	3	
Синдром обкрадывания	2	
СВВ		2
<i>Стадия 3b</i>		
Желчный перитонит	2	
Анастомотическая стриктура		2
Внутрибрюшное кровотечение	2	
Синдром обкрадывания	1	
<i>Стадия 4</i>		
Судорожный синдром	1	
Демиелинизация моста головного мозга	1	
Холангиогенный сепсис		1
Аспирация	1	
Сепсис	3	
<i>Стадия 5</i>		
ТВВ	1	
Сепсис, ПОН	2	
Острое отторжение	2	
Covid-19 пневмония		1
Аспирация		1
Хроническое отторжение (некомплаентность)		1
Медиана CCI (для пациентов с осложнениями)	42,6 (8,7–100)	80,1 (39,7–100)

*Примечание.* ТАТП – тромбоз артерии трансплантата печени; САТП – стеноз артерии трансплантата печени; ТВВ – тромбоз воротной вены; СВВ – стеноз воротной вены; ПОН – полиорганная недостаточность; CCI – комплексный индекс осложнений.

*Note.* ТАТП – hepatic artery thrombosis; САТП – hepatic artery stenosis; ТВВ – portal vein stenosis; СВВ – portal vein thrombosis; ПОН – multiple organ dysfunction; CCI – comprehensive complication index.

ден при помощи магнитно-резонансной томографии головного мозга. Пациент был выписан с улучшением на 30-е сутки после трансплантации и находится под наблюдением невролога.

Среди поздних осложнений был 1 эпизод хронического отторжения и 1 случай вирусного гепатита *B de novo*, лечение которого проводилось консервативно. У 3 пациентов наблюдались абсцессы печени, которые удалось вылечить путем пункционного дренирования. Один пациент был экстренно госпитализирован в отделение интенсивной терапии нашего центра через 35 дней после трансплантации с острым холангиогенным сепсисом. Состояние купировано отменой иммуносупрессивных препаратов и назначением антибиотиков широкого спектра действия. Пациент был выписан через 10 дней и в настоящий момент наблюдается амбулаторно.

**Летальность.** За период наблюдения погибло 8 пациентов. Госпитальная летальность составила 12,5%. Причинами летальных исходов стали: сепсис в двух случаях, острое отторжение в двух случаях, печеночная недостаточность на фоне тромбоза воротной вены в одном случае. Среди пациентов, которые погибли в отдаленные сроки после трансплантации, причинами летальных исходов стали COVID-19-ассоциированная пневмония, аспирация и хроническое отторжение у некомплаентного пациента. Выживаемость пациентов представлена на рис. 3.

### Результаты у доноров

Среди доноров было 13 женщин и 27 мужчин. Средний индекс массы тела составил 23,2. По периперационным данным, медиана времени операции у доноров составила 342,5 (230–440) минуты, кровопотеря – 250 (50–850) мл (табл. 4).

Среди осложнений в двух случаях наблюдалась раневая серома. У одного донора на фоне антибактериальной профилактики сульперазоном развилась почечная недостаточность, которая проявилась олигурией, протеинурией, гематурией, отеками и плевральным выпотом. Больному был отменен сульперазон и назначена диуретическая терапия, в ходе которой почечная недостаточность купировалась. У двух доноров развились раневые инфекции, потребовавшие длительных перевязок и терапии антибиотиками. У одного пациента развилась госпитальная пневмония (2-я степень по Clavien–Dindo). У двух пациентов был обнаружен плевральный выпот, который потребовал пункции. У двух пациентов развились биломы, потребовавшие дренирования. Еще двум пациентам с желчеистечением пришлось провести открытую ревизию. Еще у одного пациента из-за соскальзывания клипсы с нижней поллой вены развилось кровотечение, что также потребовало экстренного хирургического вмешательства. Средняя продолжительность пребывания в стационаре после резекции печени составила 10 (7–28) дней. Поздних осложнений у доноров не наблюдалось.

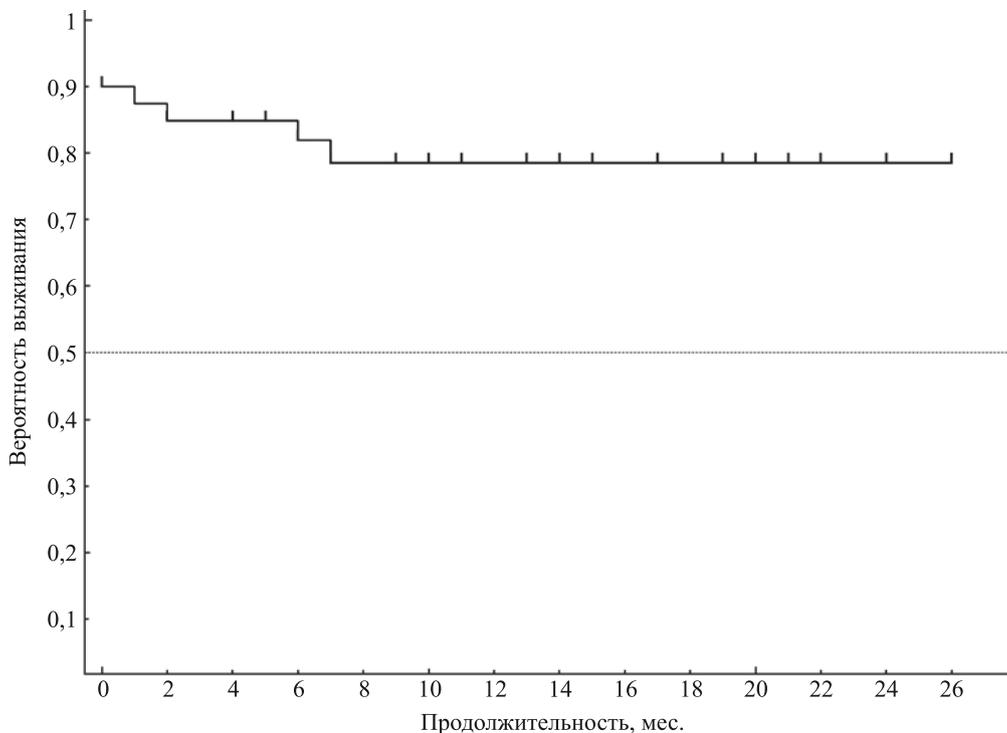


Рис. 3. Выживаемость реципиентов правой доли печени

Fig. 3. Survival of right lobe liver recipients

Таблица 4  
**Характеристики доноров и результаты донорских операций**  
**Donor characteristics and results of donor operations**

Данные	Значения (n = 40)
Возраст, лет	40 (18–56)
Пол	
Мужской	27 (67,5%)
Женский	13 (32,5%)
ИМТ	23,2 (18–28,3)
Время операции	342,5 (230–440)
Кровопотеря	250 (50–850)
Осложнения, Clavien–Dindo	
<i>Стадия 1</i>	
Серома	1
<i>Стадия 2</i>	
Почечная недостаточность	1
Пневмония	1
Раневая инфекция	2
Геморрагическое отделяемое по дренажу	2
<i>Стадия 3a</i>	
Правосторонний плеврит	2
Желчеистечение (биллома)	2
<i>Стадия 3b</i>	
Кровотечение из нижней полой вены	1
Желчеистечение	2
Медиана ССИ (для доноров с осложнениями)	33,7
Период госпитализации, дни	10 (7–28)

## ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация печени от живого донора (ТПЖД) стала вариантом спасения жизни для взрослых пациентов, столкнувшихся с терминальной стадией заболевания печени при отсутствии возможности проведения трансплантации печени от посмертного донора [19]. Несмотря на хорошие результаты, ТПЖД взрослым пациентам сопряжена с присущими ей проблемами и рисками. Например, доноры переносят серьезную операцию, что подвергает их потенциальным осложнениям и необходимости длительного периода восстановления. Также возникают этические проблемы, поскольку решение пожертвовать часть своей печени предполагает сложный баланс между альтруизмом и потенциальным воздействием на здоровье донора [20]. С другой стороны, в Республике Узбекистан в настоящее время отсутствуют правовые предпосылки для проведения трансплантации печени от посмертных доноров, и ТПЖД остается единственным шансом для тяжелобольных людей.

Кроме того, ТПЖД связана с более высокой частотой хирургических осложнений после трансплан-

тации, а госпитальная летальность после данного вида операций, по литературным данным, колеблется от 3,6 до 18,9% [21–23]. По нашим результатам, осложнениями с наибольшим вкладом в летальность были инфекции, эпизоды острого отторжения трансплантата и дисфункция трансплантата печени вследствие тромбоза воротной вены. Что касается двух случаев отторжения трансплантата, у пациентов наблюдалось неконтролируемое повышение уровня ферментов (АЛТ и АСТ) и билирубина без признаков механической желтухи. Мы также исключили инфекции, в том числе острую цитомегаловирусную инфекцию и сосудистые осложнения. Показаниями к трансплантации у этих больных были аутоиммунный гепатит и вирусный гепатит В. Несмотря на проводимую терапию (пульс-терапия метилпреднизолоном, экстракорпоральная детоксикация), к сожалению, функция трансплантата печени у этих больных не восстановилась.

Сосудистые осложнения в нашей серии встречались несколько чаще, чем по данным литературы [11], мы связываем это с фактом, что первые 15–20 случаев ТПЖД связаны с наработкой кривой обучения выполнению данных операций [24, 25]. За период наблюдения умерли трое пациентов с артериальными осложнениями. Во всех случаях причины смерти не были связаны с артериальными осложнениями. Один пациент со стенозом артерии через 2 месяца после ТП заболел тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, и умер от ее осложнений. Вторым пациентом с синдромом обкрадывания умер от аспирации дома через месяц после выписки. Еще один пациент с синдромом обкрадывания погиб через 2 месяца после ТП от апоплексии яичника (сепсиса), не диагностированной по месту жительства.

Билиарные осложнения по-прежнему остаются ахиллесовой пятой трансплантации печени и чаще возникают у реципиентов после трансплантации печени от живого донора. Заболеваемость варьирует в разных центрах до 30%, а связанная с этим смертность составляет 10%, они остаются серьезной проблемой у пациентов после трансплантации [26]. Большинство осложнений (желчеистечений) у наших реципиентов возникало у пациентов со сложной анатомией донорских желчных протоков и с артериальными осложнениями.

Госпитальная летальность составила 12,5%, что сопоставимо с данными литературы [19, 21]. Выживаемость за 26 месяцев наблюдения составила 80%.

Частота осложнений у доноров, по литературным данным, в среднем составляет около 25% [27], но в некоторых случаях сообщалось о частоте осложнений в 40% [28]. Частота легких осложнений составляет 17%, а частота серьезных осложнений составляет около 5,5%. По нашим наблюдениям, результаты у доноров сопоставимы с литературными данными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего опыта и анализ посттрансплантационных осложнений сопоставимы с данными мировой литературы и приемлемы на этапе внедрения программы трансплантации печени. Трансплантация выполнима в условиях нашего центра, однако необходимо улучшать хирургические и консервативные методы лечения с целью минимизации развития как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Starzl TE, Marchioro TI, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963; 117: 659–676.
2. Nadalin S, Bockhorn M, Malagó M, Valentin-Gamazo C, Frilling A, Broelsch CE. Living donor liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2006; 8 (1): 10–21. <https://doi.org/10.1080/13651820500465626>.
3. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E et al. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023; 20 (6): 388–398. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>.
4. Dunn R, Musabaev E, Razavi H, Sadirova S, Bakieva S, Razavi-Shearer K et al. Progress Toward Hepatitis B and Hepatitis C Elimination Using a Catalytic Funding Model – Tashkent, Uzbekistan, December 6, 2019 – March 15, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (34): 1161–1165. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6934a3>.
5. Akbarov M, Ismailov S, Nazirov F, Ibadov R, Bahritdinov F, Dzhanbekov T et al. Transplantation: a requirement of the time or the next evolutionary step of high-tech surgery? *JESM.* 2023; 1: 15–23. <https://journals.tma.uz/index.php/jesm/article/view/285>.
6. Katsanos G, Karakasi KE, Antoniadis N, Vasileiadou S, Kofinas A, Morsi-Yeroyannis A et al. Enhanced recovery after surgery in liver transplantation: Challenges and feasibility. *World J Transplant.* 2022; 12 (7): 195–203. <https://doi.org/10.5500/wjt.v12.i7.195>.
7. Semash K, Janbekov T, Akbarov M, Usmonov A, Gaibulaev T. Stages of preparation and examination of related liver donors and their perioperative management. *Coloproct.* 2023; 15 (1): 41–54. <https://doi.org/10.56121/2181-4260-2023-1-41-54>.
8. Radulova-Mauersberger O, Weitz J, Riediger C. Vascular surgery in liver resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2021; 406 (7): 2217–2248. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02310-w>.
9. Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg.* 2023; 47 (1): 11–34. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06732-5>.
10. Wong TC, Fung JYY, Cui TYS, Sin SL, Ma KW, She BWH et al. The Risk of Going Small: Lowering GRWR and Overcoming Small-For-Size Syndrome in Adult Living Donor Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2021; 274 (6): e1260–e1268. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003824>.
11. Семаш КО, Джанбеков ТА, Акбаров ММ. Сосудистые осложнения после трансплантации печени – современные методы диагностики и лечения. Обзор мировой литературы. *Вестник трансплантологии 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. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-46-72>.
12. Монахов АР, Джанбеков ТА, Меццераков 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, Mescheryakov SV, Semash KO, Khizroev KM, Voskanov MA. Frame drainage of the bile ducts in biliary reconstruction during transplantation of the left lateral sector of the liver (In Russ.). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 20 (S): 74.
13. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. Theweight-based heparin dosing nomogram compared with a «standard care» nomogram: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993; 119 (9): 874–881. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00002>.
14. Готье СВ, Восканов МА, Монахов АР, Семаш КО. Роль эндоваскулярных и эндобилиарных методов в лечении осложнений после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (4): 140148. 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. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-140-148>.
15. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250 (2): 187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
16. 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 (S7): S150. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000542777.01469>.
17. Lai Q, Melandro F, Nowak G, Nicolini D, Iesari S, Fasolo E et al. The role of the comprehensive complication index for the prediction of survival after liver transplan-

- tation. *Updates Surg.* 2021; 73 (1): 209–221. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00878-4>.
18. Semash K, Djanbekov T, Akbarov M, Usmonov A, Sher-matov M, Gaybullaev T. Interventional correction of extrahepatic portal hypertension in patient after liver transplant. The first case report in Uzbekistan. *CAJM.* 2023; 1: 87–96. <https://journals.tma.uz/index.php/cajm/article/view/556>.
  19. Emiroglu R, Sevmis S, Moray G, Savas N, Haberal M. Living-donor liver transplantation: results of a single center. *Transplant Proc.* 2007; 39 (4): 1149–1152. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.052>.
  20. Nizamuddin I, Gordon EJ, Levitsky J. Ethical Issues When Considering Liver Donor Versus Deceased Donor Liver Transplantation. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021; 17 (2): 71–74. <https://doi.org/10.1002/cld.982>.
  21. Yoo S, Jang EJ, Yi NJ, Kim GH, Kim DH, Lee H et al. Effect of Institutional Case Volume on In-hospital Mortality After Living Donor Liver Transplantation: Analysis of 7073 Cases Between 2007 and 2016 in Korea. *Transplantation.* 2019; 103 (5): 952–958. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002394>.
  22. Kim YJ, Yoon JH, Kim SI, Choi HJ, Choi JY, Yoon SK et al. Impact of Pretransplant Infections on Clinical Course in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2018; 50 (4): 1153–1156. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.01.036>.
  23. Kaido T, Egawa H, Tsuji H, Ashihara E, Maekawa T, Uemoto S. In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transpl.* 2009; 15 (11): 1420–1425. <https://doi.org/10.1002/lt.21873>.
  24. Miller CM, Quintini C, Dhawan A, Durand F, Heimbach JK, Kim-Schluger HL et al. The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation.* 2017; 101 (5): 938–944. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001571>.
  25. Manas D, Burnapp L, Andrews PA. Summary of the British Transplantation Society UK Guidelines for Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100 (6): 1184–1190. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001128>.
  26. Daniel K, Said A. Early Biliary complications after liver transplantation. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2017 Sep 29; 10 (3): 63–67. <https://doi.org/10.1002/cld.654>.
  27. Xiao J, Zeng RW, Lim WH, Tan DJH, Yong JN, Fu CE et al. The incidence of adverse outcome in donors after living donor liver transplantation: A meta-analysis of 60,829 donors. *Liver Transpl.* 2024 May 1; 30 (5): 493–504. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000303>.
  28. Kim PT, Testa G. Living donor liver transplantation in the USA. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016; 5 (2): 133–140. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2015.06.01>.

Статья поступила в редакцию 30.04.2024 г.

The article was submitted to the journal on 30.04.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-46-60

## ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, А. Бештоев, Т.А. Лелявина*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Работа посвящена обзору обсуждаемых и предлагаемых в современной литературе способов коррекции ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) почек при операциях и трансплантации. Рассмотрены патофизиологические механизмы ИРП и широкий спектр предлагаемых методов уменьшения степени выраженности повреждения. Применение в комбинации таких методов, как сочетание ишемического, фармакологического пре- и посткондиционирования, продолжают разрабатываться. Отмечен высокий интерес авторов к иммунологическим и биологическим (стволовые клетки) методам коррекции как к перспективному направлению для уменьшения степени выраженности ИРП.

*Ключевые слова:* ишемически-реперфузионное поражение почек, ИРП почек, антиоксиданты, методы коррекции ИРП.

## PERIOPERATIVE PROPHYLAXIS OF RENAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY

*S.V. Popov, R.G. Guseinov, K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, A. Beshtoev, T.A. Lelyavina*

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

This paper reviews the strategies for correcting ischemia-reperfusion injury (IRI) in kidneys during surgeries and transplantation, discussed and proposed in the current literature. The pathophysiological mechanisms of IRI and a wide range of proposed methods for reducing the severity of injury are considered. The use of such techniques as the combination of ischemic, pharmacological pre- and postconditioning is still being studied. It was observed that researchers were very interested in immunological and biological (stem cell) therapeutic strategies as a potential avenue to lessen the severity of IRI.

*Keywords:* renal ischemia-reperfusion injury, renal IRI, antioxidants, IRI therapeutic strategies.

В настоящее время ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) является актуальной проблемой, широко обсуждаемой в самых разных областях медицины в контексте трансплантации органов и при различных хирургических и сосудистых вмешательствах. Терапевтические подходы к коррекции ИРП различаются в зависимости от поврежденного органа.

В данной работе фокусом нашего внимания явилось ИРП почек, развивающееся при хирургических операциях на почке и при трансплантации, возможные методы и способы уменьшения повреждения почечной ткани на фоне развития ИРП при указанных вмешательствах.

**Цель работы** – обзор предлагаемых и разрабатываемых способов коррекции степени выраженности ИРП при операциях на почке и трансплантации почки, обсуждаемых в современной литературе.

Прежде чем перейти к методам коррекции, их обоснованности и этапов использования, необходимо рассмотреть механизм ИРП с учетом современных данных.

**Механизм развития.** Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) – это повреждение тканей, вызванное прекращением или истощением кровотока (кровопотерей, ишемией), за которой следует реперфузия, во время которой высвобождается большое количество различных медиаторов, ведущих к клеточной, и в конечном счете к органной дисфункции.

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

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

В период реперфузии процесс повреждения протекает более интенсивно, чем в период ишемии. Ишемия лишает ткани метаболических запасов и кислорода, что приводит к накоплению метаболических отходов. Отсутствие поступления кислорода сопровождается истощением запасов энергии, аденозинтрифосфата (АТФ) и гликогена в ишемизированной ткани. Натриево-калиевые ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ) насосы, которые поддерживают градиент электролитов через клеточную мембрану, зависят от энергии. Истощение запасов энергии в результате ишемии нарушает работу  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -насосов, градиент ионов клеточной мембраны перестает поддерживаться. Ионы натрия перемещаются из внеклеточного пространства в клетки, тогда как ионы калия перемещаются из внутриклеточного пространства во внеклеточную среду. Метаболическая активность в тканях переключается с аэробных путей на анаэробные, вызывая накопление лактата и внутриклеточный ацидоз. Создается порочный круг с прогрессирующим снижением эффективности энергетического аппарата клеток [1, 2].

Пониженный внутриклеточный pH дополнительно ингибирует гликолиз. Повышенная внутриклеточная концентрация натрия вызывает вторичное повышение концентрации внутриклеточного кальция в цитозоле. Кальций также высвобождается из митохондрий через митохондриальные  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$  обменные насосы. В дополнение к увеличению притока  $\text{Ca}^{2+}$  обратный захват  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматический ретикулум снижается в результате подавленной активности  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса саркоплазматического ретикула. Повышенная внутриклеточная концентрация ионов кальция связывает и активирует регуляторный белок кальмодулин, который затем активирует  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин-зависимые протеинкиназы, фосфолипазу A2, протеазы и вызывает дегрануляцию везикул, тем самым высвобождая провоспалительные хемокины и цитокины, такие как интерлейкин-8, фактор фон Виллебранда, р-селектин и др. [3]. Внутриклеточный ацидоз нарушает градиент ионов водорода через мембрану митохондрий, и выработка АТФ прекращается. Увеличение активных форм кислорода (АФК) в митохондрии в условиях повышенного внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и повышение уровня неорганического фосфата из-за ускоренного распада АТФ [4] влияют на состояние каналов проницаемости митохондриальной мембраны (МРТР). Но во время ишемической фазы низкий внутриклеточный pH ингибирует открытие МРТР [3].

Дефосфорилирование АМФ-активированной протеинкиназы усугубляет острое повреждение почек, вызванное ИПП, из-за митохондриальной дисфункции [5], также происходит сбой митохондриальной регуляции гомеостаза железа [6].

В настоящее время эти процессы называют теорией ишемического повреждения стерильных

тканей, когда ишемия приводит к высвобождению эндогенных молекул, называемых молекулярными структурами, связанными с повреждением (DAMP), таких как аденозинтрифосфат (АТФ), кальций, мочевая кислота и ДНК. Затем клетки врожденной иммунной системы распознают эти молекулярные сигналы, и их активация индуцирует каскад событий: высвобождение цитокинов для хемотаксиса, мечение поврежденных клеток (опсонизация) и прямое уничтожение клеток. Подобные нарушения активируют систему комплемента, провоцируют хемотаксис и гибель клеток (путем образования терминального комплекса; C5b-9) [7].

Реперфузия ишемизированной ткани запускает ряд локальных и системных патофизиологических процессов, кульминацией которых является гибель клеток в результате некроза, апоптоза и аутофагии. Некроз является неконтролируемым явлением и связан с состоянием воспаления [8], тогда как апоптоз – это регулируемая и запрограммированная гибель клеток без воспаления. Апоптоз как форма запрограммированной гибели клеток достигается внутриклеточными изменениями, связанными с реперфузией после ишемии, и включает в себя повышенную выработку АТФ (АТР) и связывание внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях с помощью  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -антител при возвращении к нормальному внутриклеточному pH. Свободные радикалы кислорода, образующиеся во время ишемии и при реперфузии, являются ключевыми для открытия МРТР. Во время ишемической фазы МРТР закрыты из-за низкого внутриклеточного уровня pH. Коррекция ацидоза при реперфузии позволяет открыть МРТР и приводит к гибели клеток путем митоптоза [9, 10]. Открытие пор МРТР приводит к повышению проницаемости внешней мембраны митохондрий и высвобождению проапоптотических белков (таких как цитохром C). Есть данные, свидетельствующие о том, что митофагия, опосредованная BNIP3, играет критическую роль в «контроле качества» митохондрий и выживаемости клеток во время ИРП [11]. Потеря цитохрома C из митохондриальной мембраны запускает порочный круг снижения аэробного клеточного дыхания и увеличения АФК и, следовательно, повышенной активности апоптоза.

Митохондрии содержат Mn-супероксиддисмутазу (Mn-SOD), глутатион и глутатионпероксидазу, тиоредоксин-2 и глутаредоксин, которые нейтрализуют АФК и помогают восстанавливать клетку, но эти системы значительно перегружены во время ишемии и реперфузии. Выработка АФК митохондриального происхождения также стимулирует секрецию эпителиальными клетками внеклеточных везикул, содержащих РНК, липиды и белки, что позволяет предположить, что эти везикулы участвуют в патогенезе процесса [12]. Пространственное транскриптомное

секвенирование выявило механизмы, приводящие к инфильтрации ткани иммунными клетками [13].

Параллельно ишемическое повреждение эндотелиальных клеток ингибирует выработку NO, эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простаглицина, возрастает риск микротромбирования. Свободные радикалы кислородного происхождения, образующиеся при реперфузии, могут дополнительно повреждать эндотелий сосудов. Например, супероксид непосредственно реагирует с NO, приводя к потере физиологической активности NO и образованию пероксинитрита, мощного цитотоксического свободного радикала [14].

Сообщается об идентифицированной OGG1 (8-оксогуаниновой ДНК-гликозилазы) как ключевом факторе, опосредующем индуцированной гипоксией и реоксигенацией апоптоз *in vitro* и повреждение почечной ткани в модели ИРП почек. Фермент известен своими функциями в эксцизионной репарации ядерной и митохондриальной ДНК, индуцируемой во время ИРП. Есть мнение, что OGG1, по-видимому, является новой клинической мишенью с терапевтическим потенциалом [15, 16].

Показано, что метилаза мРНК N6-метиладенозина METTL14 способствует развитию ИРП почек посредством подавления YAP1. Открытие пути METTL14-YAP1 открывает важную новую перспективу для понимания ИРП и также способствует выявлению новых терапевтических стратегий и мишеней [17].

В дополнение к вышесказанному о патогенезе ИРП есть данные об экспрессии TRPM7 при ишемически-реперфузионном повреждении почек, о чем ранее не сообщалось, а были только данные о роли TRPM7 в развитии ИРП других органов [18]. Исследованы некоторые сигнальные пути, приводящие к усилению или ослаблению регуляции нескольких генов, таких как микроРНК (miRNAs), которые могут влиять на выраженность ИРП. Следовательно, уровни микроРНК могут быть использованы в качестве биомаркера для ранней диагностики ИРП или предположительно в качестве терапевтических агентов в клинической ситуации в будущем [19].

Сообщается о роли АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) в развитии ИРП и рассматриваются возможные механизмы воздействия [20], указана роль ренин-ангиотензиновой системы в ИРП [21].

Меры, используемые в трансплантологии и при операциях на почках, не подразумевающих трансплантацию, отличаются. При трансплантации первое серьезное повреждение аллотрансплантата происходит уже у донора органа. В частности, развитие окислительного стресса, опосредованного АФК, в условиях смерти мозга (BD) является существенным, что показано как на экспериментальных моделях, так и на органах умерших доноров. Считается, что

условия BD способствуют развитию иммуностимулирующих дендритных клеток как потенциальных источников эмиссии DAMP у умершего донора органов. DAMPs активируют врожденную иммунную систему умерших доноров органов (особенно после тяжелой травмы), что приводит к развитию острого системного аутоиммунного синдрома. DAMPs, высвобождаемые из поврежденных клеток трансплантата, активируют клетки врожденного иммунитета, что приводит к секреции цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF) I типа, интерфероны, хемокины, интерлейкин (IL)-1 и IL-6. Нейтрофилы являются основными клетками, которые опосредуют закупорку микрососудов и локальную деструкцию тканей при ИРП [7].

В результате некроптоз, пироптоз и ферроптоз были описаны в многочисленных моделях постишемического реперфузионного повреждения, включая условия трансплантации. В частности, роль некроптоза и ферроптоза все чаще исследуется в контексте трансплантации органов [2, 22, 23]. Утверждается, что ферроптоз является первой стадией ИРП, а некроз клеток и воспаление являются последующими стадиями, уступающими ферроптозу [24]. После трансплантации донорских органов индуцированное реперфузией окислительное повреждение, связанное с выделением DAMPs, повторно запускает воспалительную реакцию («бустерный эффект»). Митоглитазон улучшает состояние при ИРП почек путем ингибирования ферроптоза, воздействуя на mitoNEET-регулируемый ферроптоз, что также рассматривается как мишень для терапевтического воздействия [25].

С целью уменьшения последствий ИРП при трансплантации изучены различные стратегии реанимации донора и перфузии трансплантата. У людей профилактика ишемически-реперфузионного повреждения является предметом исследований в отношении кондиционирования донора, добавок молекул в консервирующие растворы, методов реперфузии трансплантата и выбора компонентов, вводимых реципиенту [26]. Есть исследования, посвященные различным температурам консервации при трансплантации почки и фармакологическим добавкам с сероводородом к растворам для консервации почек, с целью определения оптимальной температуры консервации для улучшения функции почечного трансплантата и выживаемости реципиента [27].

Потенциальные подходы к предотвращению резкого увеличения накопления свободных радикалов, образующихся из кислорода, во время хранения органов и реперфузии включают добавление к раствору для консервации фармакологического ингибитора ксантинооксидазы, такого как аллопуринол, и добавление антиоксидантных нейтрализаторов свободных радикалов, таких как восстановленный глутатион,

маннит, супероксиддисмутаза, десферриоксамин и 21-аминостероиды [28]. Считается, что предварительная обработка почечных трансплантатов и других пригодных для трансплантации органов  $H_2S$  смягчает ИРП.

Как упоминалось выше, одним из факторов патогенеза является накопление внутриклеточного  $Ca^{2+}$  во время ИРП. Потенциальные подходы к предотвращению перегрузки  $Ca^{2+}$  во время реперфузии включают снижение концентрации  $Ca^{2+}$  в консервирующей жидкости, добавление в консервирующую жидкость  $Mg^{2+}$ , который конкурирует с  $Ca^{2+}$  за обменники и насосы  $Ca^{2+}$ , и добавление препаратов, которые ингибируют приток  $Ca^{2+}$ . К ним относятся блокаторы  $Ca^{2+}$  каналов и ингибиторы Na-H-обмена, хотя имеются сообщения о неэффективности использования веропамила в эксперименте с целью уменьшения ИРП почек [29].

GM-CSF-индуцированная передача сигналов MCP-1/CCR2 играет важную роль в перекрестном реагировании между поврежденными клетками канальцев и инфильтрирующими иммунными клетками и миофибробластами, способствует устойчивому воспалению и повреждению канальцев с прогрессирующим интерстициальным фиброзом на поздних стадиях ИРП [30].

Было показано, что ингибитор гипергликемии eIF5A GC7 (N1-гуанил-1,7-диаминогептан) защищает от ишемических повреждений. Лечение GC7 защищает почки от повреждений, вызванных BD, во время ведения донора и впоследствии, по-видимому, способствует антиоксидантной защите и гомеостазу митохондрий; эти защитные эффекты сопровождаются лучшим результатом трансплантации [31, 32].

Добавление агонистов сигма-1 рецептора (S1R) в консервирующий раствор улучшает функцию трансплантата и уменьшает структурные повреждения, тем самым улучшая отдаленные результаты. Агонисты S1R уменьшают повреждение трансплантата при хранении в холодильнике, поэтому количество пригодных для трансплантации донорских органов может быть увеличено [33]. Количественная оценка ишемических поражений канальцев в биоптатах почек доноров после сердечной смерти является полезным инструментом для прогнозирования функции почек после трансплантации и достоверным параметром для оценки качества трансплантата [34].

Таким образом, глубокое понимание механизма ИРП и улучшение или обращение вспять его последствий являются важными вопросами, которые необходимо решать клинически. В то же время справедливо будет отметить, что патогенез ИРП на данный момент изучен значительно лучше, чем методы его коррекции [35].

В настоящее время методы, способствующие уменьшению ИРП, подразделяют на фармакологи-

ческие и нефармакологические. К нефармакологическим методам относится ишемическое прекондиционирование и ишемическое посткондиционирование. Ишемическое прекондиционирование (ИПК) – это метод, с помощью которого орган-мишень подвергается кратковременному ишемическому периоду с последующей реперфузией перед последующим длительным ишемическим инсультом, чтобы уменьшить степень повреждения [1]. В клинических и экспериментальных исследованиях сообщалось, что ишемическое прекондиционирование является достаточно эффективным планом для уменьшения повреждения органов, в частности печени [36]. Хотя защитный механизм ИПК до конца не выяснен, он может замедлять скорость истощения АТФ во время ишемии и последующих эпизодов ишемии. Кроме того, ИПК усиливает аутофагию и уменьшает повреждение клеток и митохондриальную дисфункцию при повреждении. Также предложено так называемое предишемическое промывание почечной артерии с целью уменьшения остаточного количества циркулирующих лейкоцитов на повреждение почек и воспаление (эксперимент на крысах) [37]. *Ишемическое посткондиционирование* (ИПостК) состоит из нескольких кратких последовательных предварительных реперфузий, каждая из которых разделяется коротким временем окклюзии, за которым следует длительная реперфузия. Благотворное воздействие ИПостК было задокументировано в экспериментальных исследованиях [38] и подтверждено в клинических исследованиях на людях в области сердца [39]. Патолофизиологическая основа метода описана еще в 1989 г. отечественным автором М.В. Биленко, который указал, что перфузия почки кровью (после периода ишемии), вдвое обедненной кислородом и обогащенной антиоксидантами, может значительно снизить тяжесть реперфузионных повреждений в органе [40]. В отличие от предварительной подготовки донора, которая не всегда выполнима, посткондиционирование трансплантата у реципиента представляется более привлекательным, поскольку его можно применять из-за факторов риска, связанных с донором, и может оказаться полезным в сложных случаях, требующих длительных периодов ишемии [41]. ИПостК также может быть включено в сложные случаи без трансплантации, требующие длительных периодов ишемии.

К нефармакологическим методам также может быть отнесен метод специально разработанного электрического поля, которое эффективно задерживает истощение АТФ во время ишемии и сохраняет активность Na/K-насоса, тем самым уменьшая повреждение почек примерно на 45% (уровень креатинина в плазме  $1,17 \pm 0,04$  и  $1,97 \pm 0,06$  мг/дл в группах, обработанных электрическим полем и не обработанных соответственно). В работе авторами

указывается, что функции аллотрансплантата увеличилась более чем на 50% по сравнению с контролем [42]. Есть исследования, показавшие успех фармакологического прекондиционирования и посткондиционирования метформинем для уменьшения ишемического реперфузионного повреждения в изолированной модели нормотермической машинной перфузии почек крысы и свиньи *ex vivo*. Указано, что метформин может оказывать ренопротективное действие перед трансплантацией почки, уменьшая ишемически-реперфузионное повреждение [43].

Фармакологические меры, используемые в настоящее время, отличаются большим разнообразием. Если несколько десятков лет назад внимание было приковано преимущественно к антигипоксантам, то сейчас (наряду с антигипоксантами) все более широко рассматриваются меры иммунологического, ферментативного и биологического воздействия. Тем не менее зачастую имеются лишь косвенные или экспериментальные свидетельства того, что тяжесть ИРП может быть уменьшена за счет фармакопротекции органа до изъятия, при консервации, а также в раннем послеоперационном периоде [35].

Ряд медикаментозных средств обладает способностью ограничивать или полностью блокировать образование АФК. К таковым относят мочевины, церулоплазмин и никотиновую кислоту, маннитол, триметазида дигидрохлорид (Триметазидин) и полигидроксифенилентиосульфат натрия (Гипоксен), мелатонин.

Есть также группа препаратов, получившая название скевенджи – «ловушки» или «перехватчики» свободных радикалов. Механизм их антиоксидантного действия заключается в нейтрализации липидных радикалов, радикалов липоперекисей и гидроперекисей липидов, что обрывает цепочку образования ПОЛ. К ним относятся токоферолы, производные оксипиридинов – этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), метилэтилпиридинол (Эмоксипин), ионол, флавоноиды, глутатион, ацетилцистеин и метионин, производные янтарной, фумаровой и других органических кислот, убихиноны, селениты, ретинолы и каротиноиды. Разработаны также рекомбинантные препараты, применяемые отечественными авторами, инактивирующие АФК или усиливающие эндогенный биосинтез ингибиторов ПОЛ [44].

Витамины используются как способ снижения ИРП десятки лет. Но и в настоящее время сохраняется интерес к дальнейшему исследованию механизмов и возможного потенциала их использования. Обычно речь идет о двух основных видах: водорастворимых (гидрофильных), как аскорбиновая кислота (витамин С), или жирорастворимых (гидрофобных), как  $\beta$ -каротин и  $\alpha$ -токоферол (витамин Е). Гидрофильные антиоксиданты вступают в реакцию с окислителями плазмы крови и цитозоля клеток, тогда как гидрофоб-

ные антиоксиданты защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов [45]. Показано позитивное влияние куркумина, обладающего выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [46].

Мелатонин является мощным антиоксидантом, вырабатываемым шишковидной железой. Мелатонин и его метаболиты высокоэффективны при различных расстройствах, связанных с воспалением и окислительным стрессом [47]. Мелатонин не только нейтрализует активные формы азота (АФА) и активные формы кислорода (АФК), но и стимулирует несколько антиоксидантных ферментов, таких как СОД, ГР и ГПО, тем самым стабилизируя клеточные мембраны [36]. Поскольку мелатонин вырабатывается эндогенно и обладает низким профилем токсичности, обычно он хорошо переносится [48, 49]. Есть исследование, свидетельствующее о потенциальном терапевтическом эффекте мелатонином [49] и комбинированной терапии мелатонином, мезенхимальными стволовыми клетками и их экзосомами для минимизации ишемически-реперфузионного повреждения почек у крыс [48].

Прогноз ИРП может быть улучшен путем ингибирования экспрессии эндогенных цитокинов таким препаратом, как севофлуран (галогенсодержащий анестетик третьего поколения, оказывает действие на продолжительность нерво-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами). В группе предварительной обработки севофлураном концентрация TNF-альфа, IL-8 и IL-6 была значительно снижена. Сообщалось, что севофлуран значительно снижает ИРП за счет различных физиологических процессов, таких как уменьшение количества свободных радикалов кислорода, ингибирование воспалительных реакций, уменьшение внутриклеточной перегрузки кальцием [50]. Есть данные, что севофлуран участвует в защите почек крыс от ИРП путем снижения экспрессии TRPM7 [15].

Анестетики помогают избежать повышения концентрации внеклеточного глутамата и ослабить активацию возбуждающих глутаматергических рецепторов, которые усиливают окислительный стресс, связанный с ишемическим повреждением. На крысах получен положительный эффект при использовании кетамина [51].

Использование медицинских газов для терапии окислительного стресса – это развивающаяся возможность. Медицинские газы могут вводиться непосредственно пациентам путем ингаляции с использованием назальной канюли, аппарата искусственной вентиляции легких и маски для лица. Ишемическое реперфузионное повреждение лечили несколькими терапевтическими газами, включая водород ( $H_2$ ), сероводород ( $H_2S$ ), NO и монооксид углерода (CO). Сообщалось о терапевтических эффектах  $H_2S$  на мо-

делях ИПР у грызунов, показано, что  $H_2S$  может вызывать обратимую гипотермию и состояние, подобное анабиозу. Воздействие сероводорода на цитохром с-оксидазу и функции митохондрий может объяснить некоторые из его антиоксидантных эффектов; его влияние на экспрессию генов может быть связано с воздействием на ядерный фактор- $\kappa B$  (nuclear factor- $\kappa B$  – NF- $\kappa B$ ) и внеклеточные сигнально-регулируемые киназные пути [52].

В экспериментах на крысах показано, что применение эводиамина значительно уменьшало повреждение почек, вызванное ишемией и реперфузией, благодаря его антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим свойствам [53].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – это фермент, который потенциально может ослабить ИПР [54]. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, одноцентровом пилотном исследовании была проведена оценка безопасности и осуществимости введения ЩФ при трансплантации почки от живого донора. Пациенты в группе лечения получали 1000 МЕ Брескапа (бычья щелочная фосфатаза – bRESCAP (bovine RESCue Alkaline Phosphatase, test substance name: bovine intestinal alkaline phosphatase/bIAP, EC 3.1.3.1). Авторы заключили, что применение препарата bRESCAP при трансплантации почки осуществимо, не вызывает опасений по поводу безопасности и может ослабить воспаление, опосредованное ИПР. До этого исследования препарат не тестировался в условиях трансплантации почки. Планируется дальнейшее исследование препарата [55].

Ингибирование киназы пируватдегидрогеназы-4 улучшает состояние почек при ишемии-реперфузии за счет уменьшения накопления сукцината во время ишемии и сохранения функции митохондрий во время реперфузии [56]. Подавление активности рецепторной киназы 4, связанной с G-белком, защищает от ишемически-реперфузионного повреждения почек [57].

Ингибитор NFAT 11R-VIVIT уменьшает фиброз почек мышей после ИПР. Исследовался ренопротекторный эффект 11R-VIVIT, пептидного ингибитора NFAT, на фиброз почек при переходе к ХБП после ИПР и лежащие в его основе механизмы. Авторы считают, что ингибирование NFAT2 может быть многообещающей новой терапевтической стратегией для предотвращения фиброза почек после ИПР [58].

В эксперименте на мышцах идентифицирован фукозилированный лиганд, связанный с повреждением при ишемии, инициирующий активацию компонента и острое повреждение почек. Результаты, свидетельствующие о терапевтическом эффекте сверхфизиологических уровней l-фукозы в корковом веществе почек в сочетании с эффектом *in vitro* на связывающие клетки свойства CL-11, дают основания для дальнейших исследований [59].

Есть сообщение о положительном влиянии пропифола при ИПР (точный механизм действия неизвестен) [60].

Получен положительный эффект APP-103, это сополимер на основе полиоксилата, который содержит ванилиловый спирт (VA), включенный в основу гидрофобного полимера, сохраняя высокую чувствительность и специфичность к  $H_2O_2$ . В работе показано, что APP-103 безопасен и что он эффективно улучшает функцию почек после ИПР и выживаемость после трансплантации почки [61].

Показано, что простаглицин, или PGI<sub>2</sub>, является продуктом PGI-синтазы (PGIS), производный PGI<sub>2</sub>, и может защитить почку от острого повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, а PGIS/PGI<sub>2</sub> является потенциальной мишенью вмешательства при ОПР [62].

Описан защитный эффект N-(п-амилциннамоил) антраиловой кислоты, ингибитора фермента фосфолипазы A<sub>2</sub> и потенциального блокатора рецепторов меластатина-2 против ишемически-реперфузионного повреждения почек [63]. Семаглутид оказывал ренопротекторное действие посредством модуляции воспалительной реакции и окислительного пути, воздействуя на сигнальный путь PI3K/АКТ [64]. Дисульфид улучшает состояние при остром повреждении почек, вызванном ИПР, подавляя пути каспазы-11-GSDMD. Дисульфид блокировал повышающую регуляцию неклассических, но не всех классических белков пути пироптоза (NLRP3 и ASC). Предполагается, что дисульфид может уменьшать пироптоз путем ингибирования пути каспазы-11-GSDMD [65]. Показаны защитные эффекты ингибирования никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NADPH), оксидазы (NOX)1 против ишемически-реперфузионного повреждения почек [66]. Холекальциферол как клинический препарат обладает потенциалом для защиты функции почек при ИПР за счет снижения продукции АФК, активации NF- $\kappa B$  и пироптоза, опосредованного GSDMD [67].

Предложено использование золото-платиновых наночастиц (AuPt NPS) с золотым ядром, имеющим рыхлую и разветвленную внешнюю платиновую оболочку, обладающую превосходной способностью поглощать АФК, для лечения ИПР почек [68]. Митоглитазон улучшает состояние при ишемии/реперфузионном повреждении почек путем ингибирования ферроптоза [25, 69]. Модуляция передачи сигналов NF- $\beta B$  посредством экзосомальной доставки может быть использована в качестве нового терапевтического метода при остром повреждении почек, вызванном ишемией-реперфузией [70].

Некоторые данные свидетельствуют о защитной роли женских половых гормонов, в то время как другие подчеркивают пагубное влияние мужских гормонов при ишемически-реперфузионном поврежде-

дении почек [71]. Показан положительный эффект эстрадиола и уменьшение повреждений в процессе ИРП в эксперименте у крыс [72] и защитное действие эстрадиола [73].

Мультипотентные взрослые клетки-предшественники (МАРС®) обладают мощными иммуномодулирующими свойствами, которые могут свести к минимуму повреждение при ишемии и реперфузии [74]. Это первая зарегистрированная серия клеточной терапии, успешно проведенная непосредственно в почках донора человека в виде изолированной перфузионной платформы *ex vivo*. Почка, обработанная клетками МАРС, демонстрировали улучшение клинически значимых параметров и снижение уровня повреждений и провоспалительных биомаркеров. Этот эффект может быть опосредован изменениями циркулирующих цитокинов или секретируемыми растворимыми противовоспалительными медиаторами. Работа потенциально может представлять собой смену парадигмы, предоставляя интересную возможность непосредственно обрабатывать органы перед трансплантацией, чтобы свести к минимуму ИРП [75].

Представляет интерес работа, описывающая передовые технологии, такие как трехмерные почечные органоиды, почка на чипе. Обзор содержит информацию для создания моделей для изучения острых почечных патологий, ассоциированных с ИРП [76, 77].

Есть исследование, выявившее два различных кластера ИРП на основе DE-NRGs и разработавшее надежные методы прогнозирования DGF и выживаемости трансплантата, которые могут служить рекомендациями для ранней профилактики и индивидуального лечения различных послеоперационных осложнений после трансплантации почки [78].

Силами отечественных авторов также идет активный поиск методов решения проблемы ИРП. В последние годы А.С. Нетребенко представлено несколько работ, исследующих влияние различных субстанций на степень выраженности ИРП почек, например, инфликсимаба [79–81], показавшего эффективность в эксперименте, в частности, разработаны модели ИРП почек, показано положительное влияние на уровень ИРП почек таких препаратов, как инфликсимаб, комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета [81–83]. В эксперименте показана эффективность использования карбамилированного дарбэпоэтина как способа профилактики ИРП почек [84] и аргиназы II [85]. В качестве постшемического фармакологического кондиционирования предлагается Ацизол (цинка бисвинилимидазола дигидрат), который является противогипоксантом, созданным на основе цинксодержащей соли винилимидазола, и способен стабилизировать работу ферментов. В эксперименте препарат показал хороший эффект при использовании с первого дня

после операции [86]. Р.Г. Гончаровым с соавт. разработана генно-инженерная конструкция, кодирующая фермент PSH. В эксперименте на мышках показано, что введение рекомбинантного химерного фермента антиоксиданта PSH за 15 мин до ишемии способно уменьшать степень ИРП почек (фармакологическое ИПК) [87, 88]. Р.Г. Гончаровым с соавт. предложена для внутривенного введения с целью коррекции осложнений после ишемически-реперфузионного поражения почек новая конструкция рекомбинантного белка TAT-Prx2 (модифицированный пероксиредоксин 2 человека), использование которого приводило в эксперименте к повышению устойчивости клеток к ишемически-реперфузионному поражению [89]. Позднее была показана и эффективность препарата при ИРП печени [90].

Научный и практический интерес представляют работы отечественных авторов, посвященные изучению механизмов и профилактике ИРП различных органов. Большое количество работ К.А. Попова посвящено глубокому разностороннему анализу механизмов развития и методов коррекции ИРП печени [91–100]. Есть работы и других авторов, посвященные методам коррекции ИРП печени [101–105]. Ряд работ отечественных авторов посвящен проблемам ИРП миокарда [106–113]. В рамках настоящего обзора не представляется возможным рассмотреть эти работы в деталях, но необходимо отметить их наличие, как подтверждающее широкий интерес к проблемам ИРП. Перспективно полезной в плане прогнозирования ИРП является модель биобанка, позволяющего проводить крупномасштабные исследования [114].

На основании проведенного анализа широкого спектра различных исследований, касающихся проблем коррекции ИРП, можно сказать, что в настоящее время идет активный разнонаправленный и патофизиологически обоснованный поиск эффективных средств для коррекции повреждений почечной ткани на фоне ИРП. Такие методы, как сочетание ишемического пре- и посткондиционирования, фармакологического с механическим пре- и постишемическим преко́ндиционированием, продолжают разрабатываться. Некоторые представленные фармакологические агенты (в том числе принципиально новые по структуре, механизмам действия и производству) представляют значительный интерес и намечают перспективы дальнейшей разработки проблемы. Работа будет продолжена до тех пор, пока не будет разработан стандартный протокол ишемического кондиционирования, специфичный для конкретной ситуации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Naito H, Nojima T, Fujisaki N, Tsukahara K, Yamamoto H, Yamada T et al. Therapeutic strategies for ischemia reperfusion injury in emergency medicine. Review Article. *Acute Med Surg*. 2020; 7 (1): e501.
2. Granata S, Votrico V, Spadaccino F, Catalano V, Netti GS, Ranieri E et al. Oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidants. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Apr 12; 11 (4): 769.
3. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF et al. Ischemia and reperfusion injury in kidney transplantation: relevant mechanisms in injury and repair. *J Clin Med*. 2020; 9 (1): 253. doi: 10.3390/jcm9010253.
4. Giraud S, Thuillier R, Cau J, Hauet T. In vitro/ex vivo Models for the Study of Ischemia Reperfusion Injury during Kidney Perfusion. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 31; 21 (21): 8156. doi: 10.3390/ijms21218156. PMID: 33142791; PMCID: PMC7662866.
5. Ma H, Guo X, Cui S, Wu Y, Zhang Y, Shen X et al. Dephosphorylation of AMP-activated protein kinase exacerbates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction. *Kidney Int*. 2022 Feb; 101 (2): 315–330. doi: 10.1016/j.kint.2021.10.028. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774556.
6. Qi Y, Hu M, Wang Z, Shang W. Mitochondrial iron regulation as an emerging target in ischemia/reperfusion injury during kidney transplantation. *Biochem Pharmacol*. 2023 Sep; 215: 115725. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115725. Epub 2023 Jul 29. PMID: 37524207.
7. Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology. Seventh Edition. Elsevier, 2024. 1309 p.
8. Pefanis A, Bongoni AK, McRae JL, Salvaris EJ, Fisicaro N, Murphy JM et al. Dynamics of necroptosis in kidney ischemia-reperfusion injury. *Front Immunol*. 2023 Nov 2; 14: 1251452. doi: 10.3389/fimmu.2023.1251452. PMID: 38022500; PMCID: PMC10652410.
9. Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, Sanderson TH. Mitochondrial quality control and disease: Insights into ischemia-reperfusion injury. *Mol Neurobiol*. 2018; 55: 2547–64.
10. Livingston MJ, Wang J, Zhou J, Wu G, Ganley IG, Hill JA et al. Clearance of damaged mitochondria via mitophagy is important to the protective effect of ischemic preconditioning in kidneys. *Autophagy*. 2019; 15 (12): 2142–2162.
11. Onishi M, Yamano K, Sato M, Matsuda N, Okamoto K. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J*. 2021; 40 (3): e104705.
12. Norgård MO, Svenningsen P. Acute Kidney Injury by Ischemia/Reperfusion and Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 18; 24 (20): 15312. doi: 10.3390/ijms242015312. PMID: 37894994; PMCID: PMC10607034.
13. Melo Ferreira R, Sabo AR, Winfree S, Collins KS, Janosevic D, Gulbranson CJ et al. Integration of spatial and single-cell transcriptomics localizes epithelial cell-immune cross-talk in kidney injury. *JCI Insight*. 2021 Jun 22; 6 (12): e147703. doi: 10.1172/jci.insight.147703. PMID: 34003797; PMCID: PMC8262485.
14. Dufour L, Ferhat M, Robin A, Inal S, Favreau F, Goujon JM et al. Ischémie reperfusion en transplantation rénale [Ischemia-reperfusion injury after kidney transplantation]. *Nephrol Ther*. 2020 Nov; 16 (6): 388–399. French. doi: 10.1016/j.nephro.2020.05.001. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32571740.
15. Zhao F, Zhu J, Zhang M, Luo Y, Li Y, Shi L et al. OGG1 aggravates renal ischemia–reperfusion injury by repressing PINK1-mediated mitophagy. *Cell Prolif*. 2023; 56 (8): e13418. doi: 10.1111/cpr.1341818.
16. Visnes T, Cázares-Körner A, Hao W, Wallner O, Masuyler G, Loseva O et al. Small-molecule inhibitor of OGG1 suppresses proinflammatory gene expression and inflammation. *Science*. 2018; 362 (6416): 834–839.
17. Xu Y, Yuan XD, Wu JJ, Chen RY, Xia L, Zhang M et al. The N6-methyladenosine mRNA methylase METTL14 promotes renal ischemic reperfusion injury via suppressing YAP1. *J Cell Biochem*. 2020 Jan; 121 (1): 524–533. <https://doi.org/10.1002/jcb.29258>.
18. Xu X, Deng R, Zou L, Pan X, Sheng Z, Xu D, Gan T. Sevoflurane participates in the protection of rat renal ischemia-reperfusion injury by down-regulating the expression of TRPM7. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Jan; 11 (1): e753. doi: 10.1002/iid3.753.
19. Ma M, Li H, Yin S, Lin T, Song T. Overexpression of miR-92a attenuates kidney ischemia-reperfusion injury and improves kidney preservation by inhibiting MEK4/JNK1-related autophagy. *Cell Mol Biol Lett*. 2023 Mar 8; 28 (1): 20. doi: 10.1186/s11658-023-00430-3. PMID: 36890442; PMCID: PMC9997008.
20. Cai J, Chen X, Liu X, Li Z, Shi A, Tang X et al. AMPK: The key to ischemia-reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2022; 237 (11): 4079–4096. <https://doi.org/10.1002/jcp.30875>.
21. Karimi F, Maleki M, Nematbakhsh M. View of the Renin-Angiotensin System in Acute Kidney Injury Induced by Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022 Oct 22; 2022: 9800838.
22. Shi L, Song Z, Li Y, Huang J, Zhao F, Luo Y et al. MiR-20a-5p alleviates kidney ischemia/reperfusion injury by targeting ACSL4-dependent ferroptosis. *Am J Transplant*. 2023 Jan; 23 (1): 11–25. doi: 10.1016/j.ajt.2022.09.003. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36695612.
23. Sun Z, Wu J, Bi Q, Wang W. Exosomal lncRNA TUG1 derived from human urine-derived stem cells attenuates renal ischemia/reperfusion injury by interacting with SRSF1 to regulate ASCL4-mediated ferroptosis. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jul 15; 13 (1): 297. doi: 10.1186/s13287-022-02986-x. PMID: 35841017; PMCID: PMC9284726.
24. Hu Z, Zhang H, Yang SK, Wu X, He D, Cao K, Zhang W. Emerging role of ferroptosis in acute kidney injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 8010614.
25. Qi Y, Hu M, Qiu Y, Zhang L, Yan Y, Feng Y et al. Mitoglitazone ameliorates renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via targeting mitoNEET. *Toxi-*

- col Appl Pharmacol.* 2023 Apr 15; 465: 116440. doi: 10.1016/j.taap.2023.116440. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36870574.
26. The Kidney Book. A Practical Guide on Renal Medicine. Editors: Terence Kee Yi Shern, Jason Choo Chon Jun, Woo Keng Thye. Tan Chieh Suai. World Scientific Publishing, Singapore, 2024. 869 p.
  27. *Abou Taka M, Dugbartey GJ, Sener A.* The Optimization of Renal Graft Preservation Temperature to Mitigate Cold Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 29; 24 (1): 567. doi: 10.3390/ijms24010567. PMID: 36614006; PMCID: PMC9820138.
  28. *McFarlane L, Nelson P, Dugbartey GJ, Sener A.* Pre-Treatment of Transplant Donors with Hydrogen Sulfide to Protect against Warm and Cold Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney and Other Transplantable Solid Organs. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 9; 24 (4): 3518. doi: 10.3390/ijms24043518. PMID: 36834928; PMCID: PMC9963309.
  29. *Gupta N, Caldas M, Sharma N, Bidnur S, Ghosh S, Todd GT, Moore RB.* Does intra-operative verapamil administration in kidney transplantation improve graft function. *Clin Transplant.* 2019 Aug; 33 (8): e13635. <https://doi.org/10.1111/ctr.13635>.
  30. *Xu L, Sharkey D, Cantley LG.* Tubular GM-CSF Promotes Late MCP-1/CCR2-Mediated Fibrosis and Inflammation after Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Oct; 30 (10): 1825–1840. doi: 10.1681/ASN.2019010068. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31315923; PMCID: PMC6779361.
  31. *Giraud S, Kerforne T, Zely J, Ameteau V, Couturier P, Tauc M, Hauet T.* The inhibition of eIF5A hypusination by GC7, a preconditioning protocol to prevent brain death-induced renal injuries in a preclinical porcine kidney transplantation model. *Am J Transplant.* 2020; 20 (12): 3326–3340. <https://doi.org/10.1111/ajt.15994>.
  32. *Kerforne T, Giraud S, Danion J, Thuillier R, Couturier P, Hebrard W et al.* Rapid or slow time to brain death? impact on kidney graft injuries in an allotransplantation porcine model. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (15): 3671.
  33. *Hosszu A, Lakat T, Balogh DB, Lenart L, Rimaszombati F, Saeed A et al.* Sigma-1 Receptor Agonists Are Renoprotective in Experimental Kidney Transplantation. *FASEB J.* 2020; 34 (S1). <https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.09051>.
  34. *Zagni M, Croci GA, Cannavò A, Passamonti SM, De Feo T, Boggio FL et al.* Histological evaluation of ischemic alterations in donors after cardiac death: A useful tool to predict post-transplant renal function. *Clin Transplant.* 2022 May; 36 (5): e14622. <https://doi.org/10.1111/ctr.14622>.
  35. *Ватазин АВ, Артемов ДВ, Зулькарнаев АБ.* Профилактика и лечение синдрома ишемии-реперфузии. *Нефрология.* 2019; 23 (2): 41–48. *Vatazin AV, Artemov DV, Zulkarnaev AB.* Prevention and treatment of ischemia-reperfusion syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg).* (In Russ). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-41-48>.
  36. Peri-operative Anesthetic Management in Liver Transplantation. Editors: Vijay Vohra, Nikunj Gupta, Annu Sarin Jolly, Seema Bhalotra. Springer, 2023. 617 p. <https://doi.org/10.1007/978-981-19-6045-1>.
  37. *Guo S, Zhang F, Chen Y, Chen Y, Shushakova N, Yao Y et al.* Pre-ischemic renal lavage protects against renal ischemia-reperfusion injury by attenuation of local and systemic inflammatory responses. *FASEB J.* 2020; 34 (12): 16307–16318. <https://doi.org/10.1096/fj.201902943R>.
  38. *Tian Y, Shu J, Huang R, Chu X, Mei X.* Protective effect of renal ischemic postconditioning in renal ischemic-reperfusion injury. *Transl Androl Urol.* 2020; 9 (3): 1356–1365. doi: 10.21037/tau-20-859.
  39. *Theodoraki K, Karmanioliou I, Tympa A, Tasoulis MK, Nastos C, Vassiliou I et al.* Beyond preconditioning: postconditioning as an alternative technique in the prevention of liver ischemia-reperfusion injury. *Oxidative Med Cell Longev.* 2016; 2016: 8235921. <https://doi.org/10.1155/2016/8235921>.
  40. *Биленко МВ.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 368 с. *Bilenko MV.* Ischemic and reperfusion injuries of organs (molecular mechanisms, ways of prevention and treatment). М.: Medicine, 1989. 368 s.
  41. Transplantation Immunology. Methods and Protocols. Second Edition. Edited by Andrea A. Zachary and Mary S. Leffell. Humana Press is a brand of Springer, 2013. 411 p.
  42. *Wang L, Chen W, Liang P, Wei J, Zhang J, Buggs J, Liu R.* A Novel Technique to Reduce Kidney Injury by Maintaining Na/K Pump Functions Using Electric Energy. *FASEB J.* 2022; 36 (S1). <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3905>.
  43. *Huijink TM, Venema LH, Posma RA, de Vries NJ, Westerkamp AC, Ottens PJ et al.* Metformin Preconditioning and Postconditioning to Reduce Ischemia Reperfusion Injury in an Isolated *Ex Vivo* Rat and Porcine Kidney Normothermic Machine Perfusion Model. *Clin Transl Sci.* 2021; 14 (1): 222–230. doi: 10.1111/cts.12846.
  44. *Попов СВ, Гусейнов РГ, Скрыбин ОН, Сивак КВ.* Тепловая ишемия почки М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 272 с. *Popov SV, Guseynov RG, Skryabin ON, Sivak KV.* Teplovaya ishemiya pochki М.: GEOTAR-Media, 2021. 272 s.
  45. *Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-van Straaten HM.* Making sense of early high-dose intravenous vitamin c in ischemia/reperfusion injury. *Crit Care.* 2018; 22 (1): 70.
  46. *Mohamadian M, Parsamanesh N, Chiti H, Sathyapalan T, Sahebkar A.* Protective effects of curcumin on ischemia/reperfusion injury. *Phytother Res.* 2022 Dec; 36 (12): 4299–4324. <https://doi.org/10.1002/ptr.7620>.
  47. *Wang J, Toan S, Li R, Zhou H.* Melatonin fine-tunes intracellular calcium signals and eliminates myocardial damage through the IP3R/MCU pathways in cardiorenal syndrome type 3. *Biochem Pharmacol.* 2020; 174: 113832.

48. Zahran R, Ghozy A, Elkholy SS, El-Taweel F, El-Magd MA. Combination therapy with melatonin, stem cells and extracellular vesicles is effective in limiting renal ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Int J Urol.* 2020 Nov; 27 (11): 1039–1049. <https://doi.org/10.1111/iju.14345>.
49. Ивашин АА, Коробков ДМ, Ваганова МА, Первойкина ИС, Кузнецова МЮ, Клочкова АА и др. Оценка применения экзогенного мелатонина на функциональные и гистопатологические изменения при ишемически-реперфузионном повреждении почек. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2024; 3 (141): 52. *Ivashin AA, Korobkov DM, Vaganova MA, Pervoikina IS, Kuznetsova MY, Klochkova AA et al.* An evaluation of exogenous melatonin application on functional and histopathological changes in ischaemia reperfusion injury of kidneys. *Int Res J.* 2024; 3 (141): 52. doi: 10.23670/IRJ.2024.141.88. EDN QJNZYV.
50. Liang TY, Peng SY, Ma M, Li HY, Wang Z, Chen G. Protective effects of sevoflurane in cerebral ischemia reperfusion injury: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021; 11 (4): 152–154. doi: 10.4103/2045-9912.318860.
51. Zhu L, Zhang Y. Discovery of novel ketamine-inspired derivatives as a protective agent against renal ischemic/reperfusion injury in Wistar rats. *Chem Biol Drug Des.* 2022 Jul; 100 (1): 13–24. <https://doi.org/10.1111/cbdd.14011>.
52. Hashmi SF, Rathore HA, Sattar MA, Johns EJ, Gan CY, Chia TY, Ahmad A. Hydrogen sulphide treatment prevents renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting the expression of ICAM-1 and NF- $\kappa$ B concentration in normotensive and hypertensive rats. *Biomolecules.* 2021; 11 (10): 1549. doi: 10.3390/biom11101549.
53. Eraslan E, Tanyeli A, Polat E, Yetim Z. Evodiamine alleviates kidney ischemia reperfusion injury in rats: A biochemical and histopathological study. *J Cell Biochem.* 2019 Oct; 120 (10): 17159–17166. <https://doi.org/10.1002/jcb.28976>.
54. Rosin DL, Hall JP, Zheng S, Huang L, Campos-Bilderback S, Sandoval R et al. Human recombinant alkaline phosphatase (Ilofotase alfa) protects against kidney ischemia-reperfusion injury in mice and rats through adenosine receptors. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 931293. doi: 10.3389/fmed.2022.931293.
55. Steenvoorden TS, van Duin RE, Rood JAJ, Peters-Sengers H, Nurmohamed AS, Bemelman FJ et al. Alkaline phosphatase to treat ischaemia-reperfusion injury in living-donor kidney transplantation: APhIRI I feasibility pilot study. *Br J Clin Pharmacol.* 2023; 89 (12): 3629–3636. doi: 10.1111/bcp.15871.
56. Kim M, Lee JY, Pagire HS, Pagire SH, Bae MA, Chanda D et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury by reducing succinate accumulation during ischemia and preserving mitochondrial function during reperfusion. *Kidney Int.* 2023 Oct; 104 (4): 724–739. doi: 10.1016/j.kint.2023.06.022. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37399974.
57. Yang D, Tang M, Zhang M, Ren H, Li X, Zhang Z et al. Downregulation of G protein-coupled receptor kinase 4 protects against kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* 2023 Apr; 103 (4): 719–734. doi: 10.1016/j.kint.2022.12.023. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36669643.
58. Xie ZY, Dong W, Zhang L, Wang MJ, Xiao ZM, Zhang YH et al. NFAT inhibitor 11R-VIVIT ameliorates mouse renal fibrosis after ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Acta Pharmacol Sin.* 2022 Aug; 43 (8): 2081–2093. doi: 10.1038/s41401-021-00833-y. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937917; PMCID: PMC9343462.
59. Howard MC, Nausser CL, Farrar CA, Wallis R, Sacks SH. l-Fucose prevention of renal ischaemia/reperfusion injury in mice. *FASEB J.* 2020; 34: 822–834. <https://doi.org/10.1096/fj.201901582R>.
60. Xuyang Li, Zhan Zhang, Aipeng Li, Yubo Hu. Propofol attenuates renal ischemia/reperfusion injury by regulating the MALAT1/miR-126-5p axis. *J Gene Med.* 2021 Aug; 23 (8): e3349. <https://doi.org/10.1002/jgm.3349>.
61. Minami K, Bae S, Uehara H, Zhao C, Lee D, Iske J et al. Targeting of intragraft reactive oxygen species by APP-103, a novel polymer product, mitigates ischemia/reperfusion injury and promotes the survival of renal transplants. *Am J Transplant.* 2020; 20 (6): 1527–1537. <https://doi.org/10.1111/ajt.15794>.
62. Cao Y, Guan Y, Xu YY, Hao CM. Endothelial prostacyclin protects the kidney from ischemia-reperfusion injury. *Pflugers Arch.* 2019 Apr; 471 (4): 543–555. doi: 10.1007/s00424-018-2229-6. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30413885; PMCID: PMC6435627.
63. Çakır M, Tekin S, Taşlıdere A, Çakan P, Düzova H, Gül CC. Protective effect of N-(p-aminocinnamoyl) anthranilic acid, phospholipase A<sub>2</sub> enzyme inhibitor, and transient receptor potential melastatin-2 channel blocker against renal ischemia-reperfusion injury. *J Cell Biochem.* 2019 Mar; 120 (3): 3822–3832. <https://doi.org/10.1002/jcb.27664>.
64. Tiba AT, Qassam H, Hadi NR. Semaglutide in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Med Life.* 2023 Feb; 16 (2): 317–324. doi: 10.25122/jml-2022-0291. PMID: 36937464; PMCID: PMC10015556.
65. Cai Q, Sun Z, Xu S, Jiao X, Guo S, Li Y et al. Disulfiram ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by suppressing the caspase-11-GSDMD pathway. *Ren Fail.* 2022 Dec; 44 (1): 1169–1181. doi: 10.1080/0886022X.2022.2098764. PMID: 35837696; PMCID: PMC9291718.
66. Jung HY, Oh SH, Ahn JS, Oh EJ, Kim YJ, Kim CD et al. NOX1 Inhibition Attenuates Kidney Ischemia-Reperfusion Injury via Inhibition of ROS-Mediated ERK Signaling. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 21; 21 (18): 6911. doi: 10.3390/ijms21186911. PMID: 32967113; PMCID: PMC7554761.
67. Wu W, Liu D, Zhao Y, Zhang T, Ma J, Wang D et al. Cholecalciferol pretreatment ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury through inhibiting ROS production, NF- $\kappa$ B pathway and pyroptosis. *Acta Histochem.* 2022 May; 124 (4): 151875. doi: 10.1016/j.acthis.2022.151875. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35334282.
68. Feng S, Qu Y, Chu B, Chen X, Yang Z, Li P et al. Novel gold-platinum nanoparticles serve as broad-spectrum

- antioxidants for attenuating ischemia reperfusion injury of the kidney. *Kidney Int.* 2022 Nov; 102 (5): 1057–1072. doi: 10.1016/j.kint.2022.07.004. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35870640.
69. Thapa K, Singh TG, Kaur A. Targeting ferroptosis in ischemia/reperfusion renal injury. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2022 Nov; 395 (11): 1331–1341. doi: 10.1007/s00210-022-02277-5.
70. Kim S, Lee SA, Yoon H, Kim MY, Yoo JK, Ahn SH et al. Exosome-based delivery of super-repressor IκBα ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* 2021 Sep; 100 (3): 570–584. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.039. Epub 2021 May 27. PMID: 34051264.
71. Hosszu A, Fekete A, Szabo AJ. Sex differences in renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Aug 1; 319 (2): F149–F154. doi: 10.1152/ajprenal.00099.2020. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32567347.
72. Zhou D, Leung J, Xu W, Ye S, Dong C, Huang W et al. Protective effect of estradiol copreservation against kidney ischemia-reperfusion injury. *Artif Organs.* 2022 Feb; 46 (2): 219–228. <https://doi.org/10.1111/aor.14038>.
73. Ren L, Li F, Di Z, Xiong Y, Zhang S, Ma Q et al. Estradiol Ameliorates Acute Kidney Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting the TGF-β1-SMAD Pathway. *Front Immunol.* 2022 Feb 24; 13: 822604. doi: 10.3389/fimmu.2022.822604. PMID: 35281024; PMCID: PMC8907449.
74. Pool M, Eertman T, Sierra Parraga J, 't Hart N, Romeling-van Rhijn M, Eijken M et al. Infusing Mesenchymal Stromal Cells into Porcine Kidneys during Normothermic Machine Perfusion: Intact MSCs Can Be Traced and Localised to Glomeruli. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (14): 3607.
75. Thompson ER, Bates L, Ibrahim IK, Sewpaul A, Stenberg B, McNeill A et al. Novel delivery of cellular therapy to reduce ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2021; 21 (4): 1402–1414. <https://doi.org/10.1111/ajt.16100>.
76. Shiva N, Sharma N, Kulkarni YA, Mulay SR, Gaikwad AB. Renal ischemia/reperfusion injury: An insight on *in vitro* and *in vivo* models. *Life Sci.* 2020 Sep 1; 256: 117860. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117860. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32534037.
77. Li S, Chen Y, Cao X, Yang C, Li W, Shen B. The application of nanotechnology in kidney transplantation. *Nanomedicine (Lond).* 2024 Feb; 19 (5): 413–429. doi: 10.2217/nmm-2023-0286. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38275168.
78. Wu J, Zhang F, Zheng X, Zhang J, Cao P, Sun Z, Wang W. Identification of renal ischemia reperfusion injury subtypes and predictive strategies for delayed graft function and graft survival based on neutrophil extracellular trap-related genes. *Front Immunol.* 2022 Dec 1; 13: 1047367. doi: 10.3389/fimmu.2022.1047367. PMID: 36532016; PMCID: PMC9752097.
79. Нетребенко АС, Гуреев ВВ, Покровский МВ. Исследование нефропротективных свойств инфликсимаба при моделировании острого ишемически-реперфузионного повреждения почек в эксперименте. *Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 86-летию Курского государственного медицинского университета, 80-летию со дня рождения профессора Н.Г. Филиппенко, 80-летию со дня рождения профессора В.В. Пичугина, Курск, 29 сентября 2021 года* / Под ред. Г.С. Маль, С.В. Поветкина. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2021: 55–58. Netrebenko AS, Gureev VV, Pokrovskiy MV. Investigation of nephroprotective properties of infliximab in modeling of acute ischemia-reperfusion kidney injury in experiment. *Clinical and experimental pharmacology: advances in science, practice, education: Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 86th anniversary of Kursk State Medical University, 80th anniversary of the birth of Professor N.G. Filippenko, 80th anniversary of the birth of Professor V.V. Pichugin, Kursk, September 29, 2021* / Edited by G.S. Mal, S.V. Povetkin. Kursk: Kursk State Medical University, 2021: 55–58. EDN STFZIA.
80. Нетребенко АС, Гуреев ВВ, Корокин МВ, Покровский МВ, Солдатов ВО, Покровская ТГ и др. Патент № 2753247 С1 РФ, МПК А61К 39/395, А61Р 13/12. Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке инфликсимабом при ишемически-реперфузионном повреждении: № 2021106133: заявл. 10.03.2021; опубл. 12.08.2021; заявитель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Netrebenko AS, Gureev VV, Korokin MV, Pokrovskiy MV, Soldatov VO, Pokrovskaya TG et al. Patent № 2753247 С1 RF, МПК А61К 39/395, А61Р 13/12. Method for correcting microcirculation disorders in kidney with infliximab in ischemia-reperfusion injury: № 2021106133: applied. 10.03.2021; publ. 12.08.2021; applicant FGAOU VO «Belgorod State National Research University». EDN ВРТРПМ.
81. Нетребенко АС, Гуреев ВВ, Покровский МВ, Якушев ВИ, Сапрыкина ЕГ, Затолокина МА. Протективное влияние комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета, и инфликсимаба на эпителий канальцев нефрона при ишемически-реперфузионном повреждении почек. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2023; 20 (2): 168–171. Netrebenko AS, Gureev VV, Pokrovskiy MV, Yakushev VI, Saprykina EG, Zatolokina MA. Protective effect of a combination of the peptide mimicking the α-spatial structure of the β erythropoietin chain and infliximab on the epithelium of the nephron tubules in renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2023; 20 (2): 168–171. doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-2-168-171. EDN NIRSLX.
82. Нетребенко АС, Елагин ВВ, Костина ДА, Гуреев ВВ, Покровский МВ, Якушев ВИ и др. Нефропротективное влияние комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина-бета, и инфликсимаба при ишемически-реперфузионном повреждении

- почек. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022; 19 (3): 121–127. *Netrebenko AS, Elagin VV, Kostina DA, Gureev VV, Pokrovskiy MV, Yakushev VI et al.* Nephroprotective effect of a combination of the peptide mimicking the  $\alpha$ -spatial structure of the  $\beta$  erythropoietin chain and infliximab in renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022; 19 (3): 121–127. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-121-127. EDN KFX-WUC.
83. *Нетребенко АС, Гуреев ВВ, Корокин МВ, Покровский МВ, Солдатов ВО, Покровская ТГ и др.* Патент № 2751413 С1 РФ, МПК А61К 38/08, А61Р 13/12. Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке пептидом, имитирующим альфа-спираль  $\beta$  эритропоэтина, при ишемически-реперфузионном повреждении: № 2021106163: заявл. 10.03.2021: опубл. 13.07.2021; заявитель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». *Netrebenko AS, Gureev VV, Korokin MV, Pokrovskiy MV, Soldatov VO, Pokrovskaya TG et al.* Patent № 2751413 С1 RF, МПК А61К 38/08, А61Р 13/12. Method for correcting microcirculation disorders in kidney with peptide that mimics alpha-helix  $\beta$  of erythropoietin in ischemia-reperfusion injury: № 2021106163: applied. 10.03.2021: publ. 13.07.2021; applicant FGAOU VO «Belgorod State National Research University». EDN XYVRJJ.
84. *Костина ДА, Покровская ТГ, Покровский МВ, Гуреев ВВ, Якушев ВИ, Пересыпкина АА, Колесниченко ПД.* Патент № 2678768 С1 РФ, МПК А61К 38/16, А61К 38/18, С07К 14/505. Способ профилактики ишемически-реперфузионных повреждений почек карбамилированным дарбэпоэтином в эксперименте: № 2018133675: заявл. 25.09.2018: опубл. 01.02.2019; заявитель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». *Kostina DA, Pokrovskaya TG, Pokrovskiy MV, Gureev VV, Yakushev VI, Peresyapkina AA, Kolesnichenko PD.* Patent № 2678768 С1 RF, МПК А61К 38/16, А61К 38/18, С07К 14/505. Method for preventing renal ischemia reperfusion injury by carbamylated darbepoetin in experiment: № 2018133675: applied. 25.09.2018: publ. 01.02.2019; applicant FGAOU VO «Belgorod State National Research University». EDN NVYUUFM.
85. *Елагин ВВ, Братчиков ОИ, Покровский МВ, Покровская ТГ, Костина ДА, Гуреев ВВ и др.* Патент № 2695333 С1 РФ, МПК А61К 38/43, А61Р 13/12. Способ профилактики ишемически-реперфузионных повреждений почек ингибитором аргиназы II в эксперименте: № 2018133652: заявл. 24.09.2018: опубл. 23.07.2019; заявитель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». *Elagin VV, Bratchikov OI, Pokrovskiy MV, Pokrovskaya TG, Kostina DA, Gureev VV et al.* Patent № 2695333 С1 RF, МПК А61К 38/43, А61Р 13/12. Method for preventing ischemia-reperfusion renal injuries with an inhibitor of arginase II in experiment: № 2018133652: applied. 24.09.2018: publ. 23.07.2019; applicant FGAOU VO «Belgorod State National Research University». EDN UQHAEP.
86. *Ислаев АА, Брин ВБ.* Профилактика ишемически-реперфузионного повреждения почек ацизолом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 27 (1): 100–104. *Islaev AA, Brin VB.* Prevention of ischemic-reperfusion injury of kidneys by acyzol. *Journal of New Medical Technologies*. 2020; 27 (1): 100–104. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16604. EDN LLVQAY.
87. *Гончаров РГ, Фильков ГИ, Трофименко АВ, Бояринцев ВВ, Новоселов ВИ, Шаранов МГ.* Защитный эффект химерного фермента-антиоксиданта PSH при ишемически-реперфузионном поражении почек. *Биофизика*. 2020; 65 (2): 349–359. *Goncharov RG, Filkov GI, Trofimenko AV, Boyarintsev VV, Novoselov VI, Sharapov MG.* The protective effect of a chimeric psh antioxidant enzyme in renal ischemia-reperfusion injury. *Biophysics*. 2020; 65 (2): 303–312. doi: 10.31857/S0006302920020180. EDN OTFVBM.
88. *Гончаров РГ, Новоселов ВИ, Шаранов МГ.* Защитный эффект химерного фермента-антиоксиданта PSH при ишемически-реперфузионном поражении почек. *Сборник научных трудов VI съезда биофизиков России, Сочи, 16–21 сентября 2019 года. Т. 2.* Сочи: Плехановец, 2019: 184. *Goncharov RG, Novoselov VI, Sharapov MG.* Protective effect of chimeric enzyme-antioxidant PSH in ischemia-reperfusion kidney injury. *Collection of scientific papers of the VI Congress of Biophysicists of Russia, Sochi, September 16–21, 2019. T. 2.* Sochi: Plekhanovets, 2019: 184. EDN NTGBKJ.
89. *Гончаров РГ, Новоселов ВИ, Шаранов МГ.* Патент № 2747121 С1 РФ, МПК А61Р 39/06, С12Н 15/11, С12Н 15/64. Способ применения средства на основе модифицированного пероксиредоксина 2 человека для коррекции последствий ишемически-реперфузионного поражения почек: № 2020121240: заявл. 26.06.2020: опубл. 28.04.2021; заявитель Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук». *Goncharov RG, Novoselov VI, Sharapov MG.* Patent № 2747121 С1 RF, МПК А61Р 39/06, С12Н 15/11, С12Н 15/64. Method of agent application based on human modified peroxyredoxin 2 for correcting consequences of ischemic-reperfusion kidney damage: № 2020121240: applied. 26.06.2020: publ. 28.04.2021; applicant Federal Research Center «Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences». EDN HXPFGN.
90. *Гордеева АЕ, Курганова ЭА, Новоселов ВИ.* Гепатопротекторное действие пероксиредоксина 6 при ишемически-реперфузионном поражении почки. *Биофизика*. 2021; 66 (5): 985–993. *Gordeeva AE, Kurganova EA, Novoselov VI.* The hepatoprotective effect of peroxyredoxin 6 in ischemia-reperfusion kidney injury. *Biophysics*. 2021; 66 (5): 840–847. doi: 10.31857/S0006302921050173. EDN SAFNQA.
91. *Попов КА.* Патобиохимические изменения при ишемически-реперфузионном повреждении печени. *Биохимия XXI века: Материалы научно-практи-*

- ческой конференции с международным участием, Краснодар, 26 ноября 2021 года. Краснодар: Качество, 2021: 207–210. Popov KA. Pathobiochemical changes in ischemic-reperfusion liver damage. *Biochemistry of the XXI Century: Proceedings of Scientific and Practical Conference with International Participation, Krasnodar, November 26, 2021*. Krasnodar: Kachestvo, 2021: 207–210. EDN MEZFNH.
92. Попов КА, Быков ИМ, Цымбалюк ИЮ, Азимов ЭА, Быков МИ, Денисова ЯЕ и др. Проксидантное preconditionирование ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17 (1): 56–59. Popov KA, Bykov IM, Tsybalyuk IYu, Azimov EA, Bykov MI, Denisova YaE et al. Prooxidant preconditioning of ischemic-reperfusion liver damage in experiment. *Medical News of North Caucasus*. 2022; 17 (1): 56–59. doi: 10.14300/mnnc.2022.17015. EDN SNWJWQ.
93. Попов КА, Денисова ЯЕ, Быков ИМ, Цымбалюк ИЮ, Ермакова ГА, Завгородняя АГ, Шевченко АС. Роль пируватдегидрогеназного комплекса в развитии ишемически-реперфузионного синдрома. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29 (4): 75–93. Popov KA, Denisova YaE, Bykov IM, Tsybalyuk IYu, Ermakova GA, Zavgorodnyaya AG, Shevchenko AS. The Role of the Pyruvate Dehydrogenase Complex in the Development of Ischemic-Reperfusion Syndrome. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29 (4): 75–93. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93. EDN IANYFF.
94. Попов КА, Столярова АН, Ермакова ГА, Есауленко ЕЕ, Быков ИМ, Тутаришева СМ и др. Фармакологическое preconditionирование ишемически-реперфузионного повреждения печени крыс средствами энерготропной направленности действия. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2022; 12 (3): 50–56. Popov KA, Stolyarova AN, Ermakova GA, Esaulenko EE, Bykov IM, Tutarisheva SM et al. Pharmacological preconditioning of ischemic-reperfusion damage to the liver of rats by pharmaceutical means of energotropic action. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2022; 12 (3): 50–56. doi: 10.29039/2224-6444-2022-12-3-50-56. EDN IKXDVO.
95. Попов КА, Быков ИМ, Устинова ЕС, Цымбалюк ИЮ, Тутаришева СМ. Современные подходы к метаболической профилактике послеоперационных ишемически-реперфузионных осложнений. *Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего: Материалы I межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Краснодар, 16 декабря 2022 года*. Краснодар: КубГМУ, 2022: 308–311. Popov KA, Bykov IM, Ustinova ES, Tsybalyuk IYu, Tutarisheva SM. Modern approaches to metabolic prophylaxis of postoperative ischemia-reperfusion complications. *Health-saving technologies: experience of the present and prospects for the future: Proceedings of the I interregional scientific-practical conference of young scientists with international participation, Krasnodar, December 16, 2022*. Krasnodar: KubGMU, 2022: 308–311. EDN IGZIVY.
96. Попов КА, Быков ИМ, Цымбалюк ИЮ, Быков МИ, Азимов ЭА, Столярова АН, Тимошенко ЯЕ. Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений. Краснодар: Качество, 2023. 213 с. Popov KA, Bykov IM, Tsybalyuk IYu, Bykov MI, Azimov EA, Stolyarova AN, Timoshenko YaE. Pathobiochemistry of ischemia-reperfusion injuries. Krasnodar: Kachestvo, 2023. 213 s. EDN HTSNDO.
97. Попов КА, Быков ИМ, Столярова АН, Денисова ЯЕ, Гончарова АА, Владимиров АС. Механизмы протективного действия дихлорацетата натрия при ишемически-реперфузионном синдроме. *III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Материалы: III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов; VII съезд физиологов СНГ; VII съезд биохимиков России; X Российский симпозиум, Сочи–Дагомыс, 3–8 октября 2021 года. Т. 3. М.: Перо, 2022: 71–72. Popov KA, Bykov IM, Stolyarova AN, Denisova YA, Goncharova AA, Vladimirov AS. Mechanisms of protective effect of sodium dichloroacetate in ischemia-reperfusion syndrome. *III United Scientific Forum of Physiologists, Biochemists and Molecular Biologists. Proceedings: III United Scientific Forum of Physiologists, Biochemists and Molecular Biologists; VII Congress of Physiologists of the CIS; VII Congress of Biochemists of Russia; X Russian Symposium, Sochi-Dagomys, October 3–8, 2021. T. 3. M.: Pero, 2022: 71–72. EDN TSNQBV.**
98. Попов КА, Быков ИМ, Устинова ЕС, Цымбалюк ИЮ, Столярова АН, Денисова ЯЕ, Азимов ЭА. Проксидантное preconditionирование ишемически-реперфузионного повреждения печени с использованием средств прооксидантной направленности. *III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов: Материалы: VII съезд биохимиков России. X Российский симпозиум «Белки и пептиды». VII съезд физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, 3–8 октября 2021 года. Т. 2. М.: Перо, 2021: 241–242. Popov KA, Bykov IM, Ustinova ES, Tsybalyuk IYu, Stolyarova AN, Denisova YA, Azimov EA. Preconditioning of ischemia-reperfusion liver injury using pro-oxidant agents. *III United Scientific Forum of Physiologists, Biochemists and Molecular Biologists: Proceedings: VII Congress of Biochemists of Russia. X Russian Symposium «Proteins and Peptides». VII Congress of Physiologists of the CIS, Sochi, Dagomys, October 3–8, 2021. T. 2. M.: Pero, 2021: 241–242. EDN ANXODF.**
99. Попов КА, Быков ИМ, Цымбалюк ИЮ, Дьяков ОВ. Роль функционального состояния митохондрий в ишемически-реперфузионном повреждении печени. *II объединенный научный форум. VI съезд физиологов СНГ. VI съезд биохимиков России. IX Российский симпозиум «Белки и пептиды»: научные труды, Сочи–Дагомыс, 1–6 октября 2019 года. Союз физиологических обществ стран СНГ; Российское общество биохимиков и молекулярных биологов. Т. 2. М.: Перо, 2019: 214. Popov KA, Bykov IM, Tsybalyuk IYu, Dyakov OV. Role of functional state of mitochondria in ischemic-reperfusion liver injury. *II United Scientific Forum. VI Congress of Physiologists of the CIS. VI Congress of Biochemists of Russia. IX Russian Symposium «Proteins and Peptides»: scientific papers, Sochi-Dagomys, 1–6 October 2019. Union of Physiologists Societies of CIS; Russian Society of Biochemists and Molecular Biologists. T. 2. M.: Pero, 2019: 214.**

- liuk IY, Dyakov OV. The role of the functional state of mitochondria in ischemia-reperfusion injury of the liver. II United Scientific Forum. VI Congress of CIS physiologists. VI Congress of Biochemists of Russia. IX Russian symposium «Proteins and peptides»: scientific proceedings, Sochi-Dagomys, October 1-6, 2019. Union of Physiological Societies of the CIS countries; Russian Society of Biochemists and Molecular Biologists. T. 2. M.: Pero, 2019: 214. EDN BLJXXZ.*
100. Попов КА, Быков ИМ, Ермакова ГА, Цымбалик ИЮ. Динамика активности ферментов антирадикальной защиты и общей антиоксидантной активности при развитии экспериментального ишемически-реперфузионного поражения печени. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2018; 22 (2): 171–182. *Popov KA, Bykov IM, Ermakova GA, Tsybalyuk IY. Active dynamics of the enzymes of the antiradical protection and the general antioxidative activity by the development of the experimental ischemic reperfusion of liver. RUDN Journal of Medicine.* 2018; 22 (2): 171–182. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-171-182. EDN XTRIWD.
  101. Столярова АН, Есауленко ЕЕ, Быков ИМ, Дьяков ОВ. Влияние трет-бутил гидропероксида на развитие ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте. *Биохимия XXI века: Материалы научно-практической конференции с международным участием, Краснодар, 26 ноября 2021 года.* Краснодар: Качество, 2021: 219–223. *Stolyarova AN, Esaulenko EE, Bykov IM, Dyakov OV. Effect of tret-butyl hydroperoxide on the development of ischemic-reperfusion liver in experiment. Biochemistry of XXI century: Proceedings of scientific and practical conference with international participation, Krasnodar, November 26, 2021.* Krasnodar: Kachestvo, 2021: 219–223. EDN RQSBGA.
  102. Азимов ЭА, Быков ИМ, Тутаришева СМ, Цымбалик ИЮ. Влияние тиолсодержащих антиоксидантов на выраженность ишемически-реперфузионного повреждения печени в эксперименте. *Биохимия XXI века: Материалы научно-практической конференции с международным участием, Краснодар, 26 ноября 2021 года.* Краснодар: Качество, 2021: 29–32. *Azimov EA, Bykov IM, Tutarisheva SM, Tsybalyuk IYu. Effect of thiol-containing antioxidants on the severity of ischemic-reperfusion liver injury in the experiment. Biochemistry of XXI century: Proceedings of scientific and practical conference with international participation, Krasnodar, November 26, 2021.* Krasnodar: Kachestvo, 2021: 29–32. EDN EANAZH.
  103. Дьяков ОВ, Завгородняя АГ. Препрекондиционирование ишемически-реперфузионного повреждения печени с использованием трет-бутил гидропероксида. *Сборник тезисов 83-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества им. профессора Н.П. Пятницкого, Краснодар, 27–28 апреля 2022 года.* Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет, 2022: 1229–1232. *Dyakov OV, Zavgorodnyaya AG. Preconditioning of ischemia-reperfusion liver injury using tert-butyl hydroperoxide. Collection of abstracts of the 83rd interregional scientific-practical conference with international participation of student scientific society named after Professor N.P. Pyatnitsky, Krasnodar, April 27–28, 2022.* Krasnodar: Kuban State Medical University, 2022: 1229–1232. EDN MMRLAQ.
  104. Яремин БИ, Новрузбеков МС, Луцык КН, Олисов ОД, Гуляев ВА, Магомедов КМ, Ахмедов АР. Новые факторы прогнозирования тяжести ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (S): 75. *Yaremin BI, Novruzbekov MS, Lutsyk KN, Olisov OD, Gulyaev VA, Magomedov KM, Akhmedov AR. New factors of predicting the severity of ischemia-reperfusion injury of liver transplant. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (S): 75. (In Russ.). EDN TVGCLO.
  105. Столярова АН, Есауленко ЕЕ. Влияние препрекондиционирования про-/антиоксидантами на развитие ишемически-реперфузионного повреждения печени в эксперименте. *Вестник МГПУ. Серия: Естественные науки.* 2023; 4 (52): 38–49. *Stolyarova AN, Esaulenko EE. Influence of preconditioning with pro-/antioxidants on the development of ischemia-reperfusion liver damage in experimental conditions. MCU Journal of Natural Sciences.* 2023; 4 (52): 38–49. doi: 10.25688/2076-9091.2023.52.4.03. EDN VTULQE.
  106. Паремский ЕВ, Харсак АВ. Уменьшение ишемически-реперфузионного повреждения миокарда крыс при восстановлении кровотока на фоне внутривенного введения квинакринина. *Forcipe.* 2019; 2 (S1): 807. *Paremsky EV, Kharsak AV. Reduction of ischemia-reperfusion injury of rat myocardium at restoration of blood flow on the background of intravenous administration of quinacrine. Forcipe.* 2019; 2 (S1): 807. EDN MTIMSD.
  107. Папаян ГВ, Петрищев НН, Галагудза ММ, Сонин ДЛ, Минасян СМ. Патент № 2622983 С РФ, МПК А61В 5/00, В82В 1/00. Способ интраоперационной визуализации ишемически-реперфузионного повреждения миокарда: № 2016130494: заявл. 25.07.2016: опубл. 21.06.2017; заявитель ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. *Parayan GV, Petrishchev NN, Galagudza MM, Sonin DL, Minasyan SM. Patent № 2622983 С RF, МПК А61В 5/00, В82В 1/00. Method of intraoperative visualization of myocardial ischemia-reperfusion injury: № 2016130494: applied. 25.07.2016: publ. 21.06.2017; applicant FGBOU VO «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of Russia, FGBU «North-West Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia.* EDN XWNEVP.

108. Тарасова АП, Покровский МВ, Даниленко ЛМ. Инcretиновые пептиды: новые мишени в коррекции ишемически-реперфузионных повреждений миокарда. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020; 1: 29–36. Tarasova AP, Pokrovsky MV, Danilenko LM. Incretin peptides: new targets in correction of ischemic-reperfusion myocardial damages. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2020; 1: 29–36. doi: 10.21626/vestnik/2020-1/04. EDN ZGBEKG.
109. Шибeko HA, Гелис ЛГ, Русак ТВ, Семенова НВ, Гринчук ИИ, Тарасик ЕС, Алиева ФР. Факторы риска ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда. *Кардиология в Беларуси*. 2019; 11 (5): 658–667. Shibeко NA, Gelis LG, Rusak TV, Semenova NV, Grinchuk II, Tarasik ES, Aliyeva FR. Risk factors of ischemic-reperfusion dysfunction of the myocardium. *Cardiology in Belarus*. 2019; 11 (5): 658–667. EDN QGTDBB.
110. Сонин ДЛ, Почкаева ЕИ, Папаян ГВ, Минасян СМ, Мухаметдинова ДВ, Зайцева ЕА и др. Кардио- и вазопротекторный эффект квинакрина на модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у крыс *in vivo*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024; 177 (2): 152–159. Sonin DL, Pochkaeva EI, Papayan GV, Minasian SM, Mukhametdinova DV, Zajtseva EA et al. Cardio- and vasoprotective effect of quinacrine in an *in vivo* rat model of myocardial ischemic reperfusion injury. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 177 (2): 152–159. doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-2-152-159. EDN ANVJAD.
111. Сонин ДЛ, Почкаева ЕИ, Папаян ГВ, Петрищев НН, Зайцева ЕА, Новрузова КК и др. Патент № 2716596 С1 РФ, МПК А61К 31/44, А61Р 9/10. Способ уменьшения размера ишемически-реперфузионного повреждения миокарда с применением квинакрина: № 2019128217: заявл. 06.09.2019; опубл. 13.03.2020; заявитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Sonin DL, Pochkaeva EI, Papayan GV, Petrishchev NN, Zajtseva EA, Novruzova KK et al. Patent № 2716596 С1 RF, МПК А61К 31/44, А61Р 9/10. Method for reducing the size of ischemic-reperfusion myocardial injury with the use of quinacrine: № 2019128217: applied. 06.09.2019; publ. 13.03.2020; applicant FGBU «North-West Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia. EDN LBSHGN.
112. Русак ТВ, Гелис ЛГ, Медведева ЕА, Шибeko HA, Курганович СА, Гайдель ИК, Геворкян ТТ. Структурно-функциональные изменения сердца при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. *Евразийский кардиологический журнал*. 2022; 3 (40): 74–82. Rusak TV, Gelis LG, Miadzvedzeva AA, Shibeко NA, Kurganovich SA, Haidzel IK, Gevorkyan TT. Cardiac structural and functional changes in ischemia-reperfusion injury of myocardium. *Eurasian Heart Journal*. 2022; 3 (40): 74–82. doi: 10.38109/2225-1685-2022-3-74-82. EDN IJSLA.
113. Степанов АВ, Добрецов МГ, Новикова ЕВ, Филиппов ЮА, Панов АА, Кубасов ИВ. Ремоделирование внеклеточно регистрируемых потенциалов действия кардиомиоцитов субэпикарда сердца крысы после ишемически-реперфузионного повреждения. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2023; 59 (5): 378–388. Stepanov AV, Dobretsov MG, Novikova EV, Filippov YuA, Panov AA, Kubasov IV. Remodeling of extracellularly recorded action potentials of rat heart subepicardial cardiomyocytes after ischemia reperfusion injury. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023; 59 (5): 378–388. doi: 10.31857/S004445292305008X. EDN KQFEOG.
114. Кузьмин ДО, Скворцов АЕ, Кутенков АА, Резник ОН. Биобанк для изучения вопросов ишемически-реперфузионного повреждения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (S): 199. Kuzmin DO, Skvortsov AE, Kutentkov AA, Reznik ON. Biobank for studying the issues of ischemia-reperfusion injury. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (S): 199. (In Russ.). EDN URCBDQ.

Статья поступила в редакцию 08.04.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 08.04.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-61-68

# ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЭПИДЕМИОЛОГИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

*Р.Н. Трушкин<sup>1</sup>, Т.К. Исаев<sup>1</sup>, А.А. Соколов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Почечно-клеточный рак трансплантированной почки представляет собой уникальное явление, поскольку возникает в донорской почке у реципиента, находящегося на иммуносупрессивной терапии, и имеет исключительные различия от аналогичного рака, возникающего в нативной почке. Учитывая относительную редкость, характерную специфику почечно-клеточного рака трансплантата, трудность для его диагностики и лечения, данный вид опухоли изучен менее полно, чем «стандартный» почечно-клеточный рак, но в условиях нарастающего количества трансплантаций и, соответственно, увеличения числа выявления данной патологии у реципиентов, актуальность его изучения значительно нарастает.

*Ключевые слова:* трансплантированная почка, почечно-клеточный рак, этиология, патогенез, эпидемиология.

## FEATURES OF THE ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND EPIDEMIOLOGY OF RENAL CELL CARCINOMA IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

*R.N. Trushkin<sup>1</sup>, T.K. Isaev<sup>1</sup>, A.A. Sokolov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital with Clinic, Moscow, Russian Federation

Renal cell carcinoma (RCC) in a kidney transplant is a rare condition as it occurs in the donor kidney of a recipient undergoing immunosuppressive therapy and differs exceptionally from a similar cancer that develops in the native kidney. Given the relative rarity, characteristic specificity of RCC in transplant recipients, and the difficulty in diagnosis and treatment, this type of tumor is less thoroughly studied than the «standard» RCC. However, as more transplants are performed and recipients are being detected with this pathology more frequently, the study of this tumor becomes significantly relevant.

*Keywords:* kidney graft, renal cell carcinoma, etiology, pathogenesis, epidemiology.

### ВВЕДЕНИЕ

Достоверно доказано, что метод трансплантации почки является наиболее эффективным методом лечения пациентов, страдающих терминальной стадией хронической болезни почек. Данный вид лечения значительно увеличивает общую выживаемость и улучшает качество жизни по сравнению с пациентами, получающими диализ [1].

Так, в Российской Федерации, согласно последним данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, отмечается 9984 реципиентов трансплантированной почки, которые составляют 16,5% от всех пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии [2]. Каждый год на территории нашей страны выполняется более тысячи трансплантаций

**Для корреспонденции:** Соколов Александр Александрович. Адрес: 143083, Московская область, Одинцовский район, пос. Барвиха, д. 26, кв. 38.

Тел. (985) 492-35-77. E-mail: salexdoc@gmail.com

**Corresponding author:** Alexander Sokolov. Address: 26/38, Barvikha settlement, Odintsovo district, 143083, Moscow Oblast, Russian Federation.

Phone: (985) 492-35-77. E-mail: salexdoc@gmail.com

донорской почки, и в целом отмечается тенденция к увеличению их числа [3].

При этом, учитывая неоспоримые преимущества метода трансплантации почки, основной проблемой, несмотря на развитие современной трансплантологии, остается выживаемость почечных трансплантатов при длительном наблюдении [4].

Данные относительно выживаемости почечного трансплантата и реципиента отличаются большой вариабельностью, как при сравнении между странами в целом, так и разными центрами трансплантологии внутри одной страны.

Так, например, согласно одноцентровому когортному исследованию E. Van Loon et al. от 2020 года, посвященному долгосрочной выживаемости трансплантатов и реципиентов, сообщается, что в течение десяти лет после трансплантации у 42,2% отмечена потеря трансплантата, приведшая к необходимости возврата диализа или повторной трансплантации [5].

Согласно докладу American Society of Transplant Surgeons, опубликованному в 2013 году на основании изучения данных Научного реестра реципиентов, отмечено, что 10-летняя общая выживаемость почечного трансплантата, полученного от живых и посмертных доноров, увеличилась с 35–40 до 55–60% по сравнению с предыдущим десятилетием. В отношении педиатрических трансплантаций наибольшая 5-летняя выживаемость трансплантата была самой высокой в группе реципиентов моложе 11 лет, получивших почку от живого донора, которая составила 89%, а самая низкая (68%) – у реципиентов от 11 до 17 лет, которым трансплантирована почка от посмертного донора [6].

В итоге при изучении мировой литературы, усреднив совокупные данные большинства проведенных исследований на данную тему, можно сказать, что примерно 40–42% почечных трансплантатов по тем или иным причинам утрачивают свою функцию в течение десяти лет после трансплантации [4].

Одной из причин, способной привести к потере функции трансплантата, является развитие в нем злокачественных новообразований. Данная статья посвящена особенностям этиологии, патогенеза и эпидемиологии почечно-клеточного рака трансплантированной почки.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По данным проведенных исследований считается, что у реципиентов почечного трансплантата повышен риск развития почечно-клеточного рака по сравнению с пациентами без трансплантации [7–9], заболеваемость почечно-клеточным раком для которых в России в 2017 году, согласно Клиническим рекомендациям от 2023 года, достигла 16,9 на 100 тыс. населения, или 0,016% [10].

Ряд одноцентровых исследований, например Guillaume Ploussard et al. от 2012 года, оценивают частоту почечно-клеточного рака трансплантированной почки порядка 0,5% [7], однако статистическая точность данных исследований ограничена небольшими выборками пациентов, достигающими нескольких десятков выявленных случаев.

Один из наиболее крупных метаанализов, опубликованный в 2017 году J.J. Griffith et al. на основе оценки данных мировой литературы, полученных с 1988-го по 2015 год, в который вошло 56 исследований, также подтвердил, что заболеваемость почечно-клеточным раком трансплантированной почки равняется 0,19–0,5%, что при сравнении с нетрансплантированной популяцией (0,017%) составляет более чем 10-кратное увеличение. По результатам данного анализа, на 2017 год в мире зафиксировано 174 случая почечно-клеточного рака трансплантированной почки, выявленного у 163 реципиентов [11].

Однако со временем, по мере увеличения количества трансплантаций и сроков наблюдения за реципиентами, появляются научные исследования о различиях в частоте выявления почечно-клеточного рака в группе пациентов, перенесших трансплантацию почки, уже для разных популяций населения по географическому и расовому критерию.

Так, Chun-Chieh Yeh et al. в 2020 году опубликовали крупное исследование на основе базы данных Национального института здравоохранения Тайваня за период с 1997-го по 2011 год, которое включало 5038 реципиентов (50% трансплантаций от живых родственных доноров, 50% от посмертных доноров). В ходе данного исследования было установлено, что в группе жителей Тайваня по сравнению с общей мировой популяцией вероятность развития почечно-клеточного рака у реципиента выше в 37,3 раза. На основании чего авторы делают вывод, что «региональные эндемические факторы играют важную роль в развитии почечно-клеточного рака у реципиентов почечного трансплантата и каждая региональная программа трансплантации органов должна адаптировать и устанавливать свой протокол наблюдения на основе эпидемиологических данных» [12].

Следует отметить, что на почечно-клеточный рак трансплантата приходится около 10% выявленных случаев, тогда как 90% диагностируются в собственных почках реципиента [13].

Также можно предположить, что по мере увеличения количества трансплантаций и среднего возраста донора и реципиента можно ожидать увеличения количества случаев почечно-клеточного рака в трансплантате [14].

Так, при сравнении количества зафиксированных в мире случаев рака трансплантированной почки – 163 случая от 2017 года, по данным метаанализа J.J. Griffith et al., и 357 на 2023 год, согласно мета-

анализу С. Fabio et al., – отмечается увеличение числа выявленных случаев более чем в 2 раза за шестилетний период [11, 13].

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ВЫБОРЕ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Для увеличения пула донорских органов на фоне прогрессирующего их дефицита в настоящее время в мире отмечается устойчивая тенденция к снижению требований, предъявляемых к почечному трансплантату. Это приводит к активному использованию восстановленных донорских почек с впервые выявленным (или наличием в анамнезе) почечно-клеточным раком, а также органов от доноров пожилого возраста, что дополнительно несет повышенные риски обнаружения в дальнейшем опухоли в трансплантате у реципиента [15–16].

Вышеописанные риски на фоне увеличения количества трансплантаций и более длительной выживаемости реципиентов могут со временем привести к увеличению количества вновь выявленных случаев почечно-клеточного рака трансплантата как в абсолютных значениях, так и в процентных по отношению к раку собственных почек реципиента, так как ранее обозначенные 10% зафиксированы в период следования жестким критериям отбора донорской почки, применяемым ранее [17–18].

В доказательство этому Hendrik Eggers et al. в 2019 году публикуют результаты ретроспективного исследования 5250 пациентов, перенесших трансплантацию почки в Hannover Medical School в Германии, в ходе которого частота выявления почечно-клеточного рака трансплантата составила уже 2,36% вместо 0,5%, как считалось ранее [19].

Ряд авторов, таких как Н. Warren, J. Olsburgh, делают заключение, что в условиях растущего числа пожилых доноров органов и увеличения выживаемости трансплантатов новообразование в почечном трансплантате, вероятно, станет все более частой проблемой, с которой сталкиваются урологи и хирурги-трансплантологи [20].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Почечно-клеточный рак трансплантированной почки представляет собой уникальную патологию. С одной стороны, опухоль возникает в донорской почке, ткани которой генетически отличны от реципиента. С другой стороны, данный трансплантат длительно функционирует в организме реципиента, является встроенным в систему гомеостаза и как чужеродная ткань испытывает на себе постоянное действие защитных факторов реципиента. Помимо всего прочего возникновение и рост опухоли происходит на фоне иммуносупрессивной терапии [21–22].

Иммуносупрессия является одним из факторов риска злокачественных новообразований в организме реципиента, в особенности инфекционно-индуцированных онкологических заболеваний, а также немеланомного рака кожи, так как снижает возможность иммунной системы выявлять и уничтожать раковые клетки [23]. Причинами этого является повышенная восприимчивость к длительно текущим вирусным инфекциям с онкогенным потенциалом на фоне частичной утраты процессов иммунного надзора [24–25].

Был проведен ряд исследований, изучающих влияние специфических иммунодепрессантов на риск развития рака у реципиентов после трансплантации почки, где доказывалась роль NK, CD4+ и CD8+ Т-клеток в вирусоспецифическом иммунитете и в элиминации опухолевых клеток [26]. Дополнительно выявлена роль агентов, истощающих лимфоциты, к которым относятся поликлональные анти-Т-лимфоцитарные антитела (АТГ-Фрезениус С) [27], моноклональные антитела против CD52 алемтузумаб [28] и ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус [29]. В частности, показано, что ингибиторы кальциневрина оказывают свое действие путем косвенного ингибирования активации/пролиферации Т-клеток через угнетение продукции интерлейкина 2 и прямого усиления факторов роста эндотелия сосудов, а также трансформирующего ростового фактора  $\beta$ -1 [29].

В исследовании Е.А. Engels et al. установлено, что при использовании ингибиторов кальциневрина отмечается повышение уровней VEGF и TGF- $\beta$ 1, активация которых может привести к пролиферации злокачественных клеток у пациентов [30]. При этом дозозависимое увеличение циркулирующего TGF- $\beta$ 1 было выявлено как в анализах *in vitro*, так и *in vivo* [29].

Таким образом, создается дилемма, заключающаяся в том, что использование схем ингибиторов кальциневрина в низких дозах связано со снижением риска злокачественных новообразований, но при этом отмечается повышенный риск острого отторжения [31].

По мере изучения также развивается доказательная база, что такие ингибиторы сигналов пролиферации, как сиролimus и эверолимус, относящиеся к группе ингибиторов мишени рапамицина (mTOR-I), обладают важными противоопухолевыми свойствами [23, 32–33]. Основное иммунодепрессивное действие mTOR-I заключается в ингибировании активации/пролиферации Т-клеток за счет подавления ИЛ-2 и блокады клеточного цикла [25, 27, 34]. При этом mTOR также регулирует биосинтез аминокислот и рибосом, программы транскрипции, рост, пролиферацию, старение и продолжительность жизни каждой человеческой клетки, и как следствие, пе-

редача сигналов mTOR участвует в ангиогенезе и способствует росту опухоли, а также метастазированию [35–38]. Использование ингибиторов mTOR для иммуносупрессии у реципиентов снижает уровень злокачественных новообразований *de novo*, однако при этом повышается риск побочных эффектов, что может приводить к прекращению лечения.

Помимо иммуносупрессивной терапии к факторам риска почечно-клеточного рака трансплантата относят большую длительность терминальной стадии хронической болезни почек, продолжительный диализ, возраст пациента и наличие в анамнезе у реципиента почечно-клеточного рака собственных почек [39–40].

### ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Относительно специфики морфологических особенностей при крупнейшем метаанализе, включающем 129 исследований в период с 1980-го по 2020 год, опубликованном в 2023 году С. Fabio et al., сообщается, что наиболее частым гистологическим типом почечно-клеточного рака трансплантата является папиллярный тип, который составляет 42,5% от общего числа выявленных случаев. Светлоклеточная форма встречается в 40,2%, хромофобный рак – 3,5% [13].

В отличие от этого для «классического» почечно-клеточного рака у пациентов, не перенесших трансплантацию почки или диализ, характерно полное преобладание светлоклеточного рака, частота которого достигает 90% случаев [41–42].

Вероятнее всего, преобладание папиллярных форм над светлоклеточными в отношении почечно-клеточного рака трансплантата связано с влиянием вышеописанных факторов [39–40, 43].

Также есть данные крупного ретроспективного исследования А. Billis et al., в ходе которого проанализированы случаи выявления почечно-клеточного рака у пациентов, находящихся на диализе или перенесших трансплантацию почки в период с 2003-го по 2016 год [44]. На основании данной работы выявлен повышенный риск возникновения у данной группы пациентов таких крайне редких (для группы пациентов, не получающих диализ) новых гистологических форм, как приобретенный кистозно-ассоциированный почечно-клеточный рак [45–46] и светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак, частота которых в данных группах составила 11,8 и 5,9% соответственно. Следует отметить, что оба гистологических типа опухолей являются новыми и впервые включены Всемирной организацией здравоохранения в «Классификацию опухолей почек» в 2016 году. Особенно важно, что выявляемость папиллярного

типа в группе пациентов, находящихся на гемодиализе или перенесших трансплантацию, составила 64,7% от всех опухолей [44].

Также есть предположения, что «папиллярный» почечно-клеточный рак может быть связан с активацией онкогена *c-MET*, трисомией хромосомы 7 или 17 и потерей хромосомы Y» [11], однако данный вопрос еще изучается. Помимо этого, активно исследуется и вопрос влияния ишемии (тепловой и холодовой), возникающей на этапе забора донорской почки и этапе трансплантации, как предиктора, способствующего повышенному риску возникновения папиллярного почечно-клеточного рака трансплантата [11].

В отношении третьего по частоте (3,5%) встречаемого гистологического типа – хромофобного рака отмечаются единичные публикации, посвященные описанию клинических случаев его выявления [13, 47–48].

При этом одна из публикаций интересна тем, что хромофобный почечно-клеточный рак трансплантата был выявлен в связи с макрогематурией спустя три десятилетия после трансплантации почки у пациента с тремя трансплантациями в анамнезе [49].

Среди прочих гистологических форм опухоли трансплантированной почки следует отметить единичные, на данный момент наблюдения, случаи муцинозно-канальцевого и веретенноклеточного варианта почечно-клеточного рака [50], онкоцитомы [51], а также доброкачественной анастомозирующей гемангиомы, которая имитировала почечно-клеточный рак [52].

Таким образом, преобладание папиллярного типа над светлоклеточным является ключевым отличием почечно-клеточного рака, возникающего в трансплантате, от локализованного в нативных почках пациентов, не перенесших трансплантацию почки или диализ.

### ИСТОЧНИК РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

В отношении источника развития опухоли длительное время ситуация оставалась неясной. Ранее считалось, что почечно-клеточный рак трансплантата развивается исключительно из донорских клеток. При этом данное утверждение подтверждалось результатами проводимых генетических исследований вновь выявленных случаев [53].

Однако в 2009 году R. Voix et al. впервые в мире опубликовали результаты исследования, где был проведен микросателлитный анализ, подтверждающий возможность возникновения почечно-клеточного рака трансплантата из клеток реципиента [54–55].

Накопление случаев выявленного рака почечного трансплантата у реципиентов позволило в 2023 году на базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в Российской Федера-

ции провести научное исследование для определения этиологии почечно-клеточного рака трансплантированной почки. В данной работе проведен анализ хромосомной ДНК опухоли и нормальной ткани трансплантированной почки: по заявленным маркерам (коротким tandemным повторам) в 100% случаев подтверждено происхождение рака трансплантированной почки из ткани донора. При этом впервые в мире осуществлялось определение экспрессии гена Von Hippel–Lindau в группе реципиентов почки, что в итоге позволило доказать генетическую детерминированность светлоклеточного рака почечного трансплантата. Таким образом, авторы делают вывод, что светлоклеточная форма почечно-клеточного рака почечного трансплантата возникает из-за начальной генетической предрасположенности почечной паренхимы трансплантата (донорской ткани) к развитию почечно-клеточного рака, вероятнее всего, на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии [56].

## ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Согласно данным исследования С. Fabio et al. относительно количественной характеристики опухолевого поражения – одиночная или мультифокальная опухоль, – было установлено, что большинство (84,5%) выявленных почечно-клеточных раков трансплантата представляли собой одиночную опухоль, основная масса которых соответствовала сT1a (83,6%). Среди группы с мультифокальным поражением доля сT1a была снижена до 67,9%. Интересен факт, что при мультифокальном почечно-клеточном раке трансплантата преобладал светлоклеточный тип (39,6%), а на долю папиллярного типа приходилось 35,4%. В отличие от этого для одиночных опухолей преобладающим (42,7%) был папиллярный тип, тогда как светлоклеточный составлял 40,2%. В отношении определения степени злокачественного процесса по системе классификации Фурмана одиночные опухоли в основном имели 2-ю степень Фурмана (60,1%), в то время как мультифокальные характеризовались 3-й степенью (41,7%), что позволяет сделать вывод о том, что мультифокальное поражение ассоциировано со светлоклеточным типом высокой степени злокачественности [13].

Также следует отметить, что в отличие от достаточно полно изученного «классического» почечно-клеточного рака у пациентов, не перенесших трансплантацию, рак почечного трансплантата до сих пор мало изучен и является объектом активного исследования [57–58].

Так, например, по результатам вышеупомянутого ранее крупнейшего метаанализа С. Fabio et al., опубликованного в 2023 году, отмечается относи-

тельно небольшое количество публикаций в мировой литературе на данную тему. Большинство из них (73%) являются отчетами о клинических случаях, 21% приходится на ретроспективные одноцентровые исследования, и только 4% соответствовали многоцентровым исследованиям, хотя также проведенным ретроспективно, а по состоянию на 2023 год в мире зафиксировано всего 357 пациентов с почечно-клеточным раком почечного трансплантата [13].

Относительно малое количество публикаций на тему почечно-клеточного рака трансплантата связано со специфичностью темы и малым числом медицинских центров, которые углубленно занимаются данной проблемой, количество которых редко превышает один-два на страну.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почечно-клеточный рак трансплантированной почки отличается по ряду признаков от почечно-клеточного рака, возникающего в собственных почках пациентов, не перенесших трансплантацию или диализ. Данный вид опухоли характеризуется генетической детерминированностью, тенденцией к мультифокальному поражению на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии, а также вероятной большей частотой заболеваемости, которая может быть выявлена в дальнейшем при увеличении сроков наблюдения в современных условиях увеличения количества трансплантаций.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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 Oct; 11 (10): 2093–2109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21883901.
2. Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томиллина 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. *Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA.* Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016–2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis.* 2022; 24 (4): 555–565. [In Russ.]. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-555-565.

3. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2019. 12th report of National Registry. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (2): 8–34. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
4. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol*. 2021 May 20; 12: 661643. doi: 10.3389/fimmu.2021.661643. eCollection 2021. PMID: 34093552.
5. Van Loon E, Senev A, Lerut E, Coemans M, Callemeyn J, Van Keer JM et al. Assessing the Complex Causes of Kidney. *Transplantation*. 2020 Dec; 104 (12): 2557–2566. doi: 10.1097/TP.0000000000003192. PMID: 32091487.
6. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE et al. OPTN/SRTR 2013 Annual data report: Kidney. *Am J Transplant*. 2015 Jan; 2: 1–34. doi: 10.1111/ajt.13195.
7. Ploussard G, Chambade D, Meria P, Gaudez F, Tariel E, Verine J et al. Biopsy-confirmed *de novo* renal cell carcinoma (RCC) in renal grafts: a single-centre management experience in a 2396 recipient cohort. *BJU Int*. 2012 Jan; 109 (2): 195–199. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10315.x. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21810160.
8. Chewcharat A, Thongprayoon C, Bathini T, Aeddula NR, Boonpheng B, Kaewput W et al. Incidence and Mortality of Renal Cell Carcinoma after Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 17; 8 (4): 530. doi: 10.3390/jcm8040530. PMID: 30999706.
9. Favi E, Raison N, Ambrogi F, Delbue S, Clementi MC, Lamperti L et al. Systematic review of ablative therapy for the treatment of renal allograft neoplasms. *World J Clin Cases*. 2019 Sep 6; 7 (17): 2487–2504. doi: 10.12998/wjcc.v7.i17.2487. PMID: 31559284.
10. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки – 2021–2022–2023. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Clinical recommendations. Cancer of the kidney parenchyma – 2021–2022–2023. Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki\\_23.pdf?ysclid=lwuz3mnez3384504166](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki_23.pdf?ysclid=lwuz3mnez3384504166).
11. Griffith JJ, Amin KA, Waingankar N, Lerner SM, Delaney V, Ames SA et al. Solid Renal Masses in Transplanted Allograft Kidneys: A Closer Look at the Epidemiology and Management. *Am J Transplant*. 2017 Nov; 17 (11): 2775–2781. doi: 10.1111/ajt.14366. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28544435.
12. Yeh CC, Khan A, Muo CH, Yang HR, Li PC, Chang CH et al. *De Novo* Malignancy After Heart, Kidney, and Liver Transplant: A Nationwide Study in Taiwan. *Exp Clin Transplant*. 2020 Apr; 18 (2): 224–233. doi: 10.6002/ect.2019.0210. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32133940.
13. Crocero F, Autorino R, Derweesh I, Carbonara U, Cantiello F, Damiano R et al. Management of renal cell carcinoma in transplant kidney: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nephrol*. 2023 Feb; 75 (1): 1–16. doi: 10.23736/S2724-6051.22.04881-9. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094386.
14. Lentine KL, Smith JM, Hart A, Miller J, Skeans MA, Larkin L et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2022 Mar; 22 (2): 21–136. doi: 10.1111/ajt.16982. PMID: 35266618.
15. Ogawa Y, Kojima K, Mannami R, Mannami M, Kitajima K, Nishi M et al. Transplantation of Restored Kidneys From Unrelated Donors After Resection of Renal Cell Carcinoma: Results From 10 Patients. *Transplant Proc*. 2015 Jul-Aug; 47 (6): 1711–1719. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.06.030. PMID: 26293039.
16. Sultan S, Finn C, Craig-Schapiro R, Aull M, Watkins A, Kapur S et al. Simultaneous Living Donor Kidney Transplant and Laparoscopic Native Nephrectomy: An Approach to Kidney Transplant Candidates with Suspected Renal-Cell Carcinoma. *J Endourol*. 2021 Jul; 35 (7): 1001–1005. doi: 10.1089/end.2020.0841. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33238756.
17. Ambrosi F, Ricci C, Malvi D, De Cillia C, Ravaoli M, Fiorentino M et al. Pathological features and outcomes of incidental renal cell carcinoma in candidate solid organ donors. *Kidney Res Clin Pract*. 2020 Dec 31; 39 (4): 487–494. doi: 10.23876/j.krcp.20.050. PMID: 32855366.
18. Musquera M, Sierra A, Diekmann F, Perez M, Mercader C, Peri L et al. Increasing kidney grafts for transplantation. *World J Urol*. 2021 Jul; 39 (7): 2795–2800. doi: 10.1007/s00345-020-03463-x. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33000340.
19. Eggers H, Güler F, Ehlers U, Ivanyi P, Peters I, Grünwald V. Renal cell carcinoma in kidney transplant recipients: descriptive analysis and overview of a major German transplant center. *Future Oncol*. 2019 Nov; 15 (32): 3739–3750. doi: 10.2217/fon-2019-0397. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31664864.
20. Warren H, Olsburgh J. Management of Renal Cell Carcinoma and Other Renal Masses in the Kidney Graft. *Curr Urol Rep*. 2020 Feb 11; 21 (1): 8. doi: 10.1007/s11934-020-0959-4. PMID: 32048068.
21. Frohlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D et al. *De-novo* malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *PLoS One*. 2020 Nov 30; 15 (11): e0242805. doi: 10.1371/journal.pone.0242805. PMID: 33253202.
22. Nabi Z, Zahid T, Nabi R. Post Renal Transplant Malignancies: A Basic Concept. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2023 Oct-Dec; 35 (4): 664–668. doi: 10.55519/JAMC-04-12230. PMID: 38406957.
23. Crespo E, Fernandez L, Lucia M, Melilli E, Lauzurica R, Penin RM et al. Effector Antitumor and Regulatory T Cell Responses Influence the Development of Non-melanoma Skin Cancer in Kidney Transplant Patients.

- Transplantation*. 2017 Sep; 101 (9): 2102–2110. doi: 10.1097/TP.0000000000001759. PMID: 28403126.
24. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct 15; 80 (2): 254–264. doi: 10.1097/01.tp.0000186382.81130.ba. PMID: 16251858.
  25. Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation: The Role of Immunosuppression in Malignancy and a Review of Antineoplastic Agents in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2017 Aug; 17 (8): 1974–1991. doi: 10.1111/ajt.14238. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28394486.
  26. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jan; 16 (1): 7–19. doi: 10.1038/nrc.2015.5. PMID: 26694935.
  27. Billups K, Neal J, Salyer J. Immunosuppressant-driven *de novo* malignant neoplasms after solid-organ transplant. *Prog Transplant*. 2015 Jun; 25 (2): 182–188. doi: 10.7182/pit2015826. PMID: 26107280.
  28. Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Jun; 22 (3): 684–693. doi: 10.1007/s10157-017-1480-z. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28986715.
  29. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation*. 2003 Aug 15; 76 (3): 597–602. doi: 10.1097/01.TP.0000081399.75231.3B. PMID: 12923450.
  30. Engels EA, Jennings L, Kemp TJ, Chaturvedi AK, Pinto LA, Pfeiffer RM et al. Circulating TGF- $\beta$ 1 and VEGF and risk of cancer among liver transplant recipients. *Cancer Med*. 2015 Aug; 4 (8): 1252–1257. doi: 10.1002/cam4.455. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25919050.
  31. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanco G, Dreno B et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: Randomized comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998 Feb 28; 351 (9103): 623–628. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08496-1. PMID: 9500317.
  32. Ghidini M, Petrelli F, Ghidini A, Tomasello G, Hahne JC, Passalacqua R et al. Clinical development of mTor inhibitors for renal cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Nov; 26 (11): 1229–1237. doi: 10.1080/13543784.2017.1384813. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28952411.
  33. Hall EC, Engels EA, Pfeiffer RM, Segev DL. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015 May; 99 (5): 1051–1057. doi: 10.1097/TP.0000000000000449. PMID: 25340595.
  34. Stucker F, Marti HP, Hunger RE. Immunosuppressive drugs in organ transplant recipients—rationale for critical selection. *Curr Probl Dermatol*. 2012; 43: 36–48. doi: 10.1159/000335148. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22377918.
  35. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012 Oct; 26 (4): 261–279. doi: 10.1016/j.trre.2012.07.001. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22902168.
  36. Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C et al. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. *Drug Saf*. 2019 Jul; 42 (7): 813–825. doi: 10.1007/s40264-019-00810-9. PMID: 30868436.
  37. Populo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci*. 2012; 13 (2): 1886–1918. doi: 10.3390/ijms13021886. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22408430.
  38. Lamberti G, Brighi N, Maggio I, Manuzzi L, Peterle C, Ambrosini V et al. The Role of mTOR in Neuroendocrine Tumors: Future Cornerstone of a Winning Strategy? *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 6; 19 (3): 747. doi: 10.3390/ijms19030747. PMID: 29509701.
  39. Au EH, Chapman JR, Craig JC, Lim WH, Teixeira-Pinto A, Ullah S et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Mar; 30 (3): 471–480. doi: 10.1681/ASN.2018090906. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30765426.
  40. Cognard N, Anglicheau D, Gatault P, Girerd S, Essig M, Hurault de Ligny B et al. Recurrence of Renal Cell Cancer After Renal Transplantation in a Multicenter French Cohort. *Transplantation*. 2018 May; 102 (5): 860–867. doi: 10.1097/TP.0000000000002009. PMID: 29215458.
  41. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 9; 3: 17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9. PMID: 28276433.
  42. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*. 2022 Jun 20; 39 (3): 20–22. PMID: 35819037.
  43. Tillou X, Doerfler A, Collon S, Kleinclauss F, Pataud JJ, Badet L et al. *De novo* kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study. *Am J Transplant*. 2012 Dec; 12 (12): 3308–3315. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04248.x. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22959020.
  44. Billis A, Freitas LL, Costa LB, Barreto IS, Asato MA, Araujo KS et al. Genitourinary Malignancies in Transplant or Dialysis Patients: The Frequency of Two Newly Described 2016 World Health Organization Histopathologic Types. *Transplant Proc*. 2017 Oct; 49 (8): 1783–1785. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.06.035. PMID: 28923625.
  45. Hubatsch M, Peters R, Maxeiner A, El-Bandar N, Weinberger S, Friedersdorff F. Nephron Sparing Surgery in Renal Allograft in Recipients with *de novo* Renal Cell Carcinoma: Two Case Reports and Review of the Literature. *Urol Int*. 2020; 104 (11–12): 997–999. doi: 10.1159/000509292. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32966984.
  46. Song Y, Zheng J, Guo S, Fan L. An intracapsular nephrectomy for the acquired cystic disease-associated re-

- nal cell carcinoma in renal transplant allograft: A clinical case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 14; 100 (19): 258. doi: 10.1097/MD.00000000000025858. PMID: 34106631.
47. *Saparbay J, Assykbayev M, Abdugafarov S*. Chromophobe Renal Cell Carcinoma of a Renal Allograft. *Am J Case Rep*. 2021 Oct 8; 22: 933168. doi: 10.12659/AJCR.933168. PMID: 34620815.
48. *Casuscelli J, Weinhold N, Gundem G, Wang L, Zabor EC, Drill E et al*. Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *JCI Insight*. 2017 Jun 15; 2 (12): e92688. doi: 10.1172/jci.insight.92688. PMID: 28614790.
49. *Zahrán MH, Soltan MA, Kamal AI, Abdelrahim M, Fakhreldin I, Osman Y et al*. De novo chromophobe renal cell carcinoma in the graft three decades after renal transplantation in a patient with a history of three renal transplants. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020 Jan-Feb; 31 (1): 271–275. doi: 10.4103/1319-2442.279952. PMID: 32129224.
50. *Dincer E, Ipek OM, Kayipmaz SS, Akca O*. Solid Renal Mass in a Transplanted Allograft Kidney: Mucinous Tubular and Spindle Cell Renal Cell Carcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022 Aug; 32 (8): 192–194. doi: 10.29271/jcpsp.2022.Supp2.S192. PMID: 36210692.
51. *Pagano D, Francesco F, Rosa L, Nwaiwu CA, Petri SL, Gruttadauria S*. Oncocytoma managed by active surveillance in a transplant allograft kidney: a case report. *World J Surg Oncol*. 2018 Jul 2; 16 (1): 123. doi: 10.1186/s12957-018-1426-2. PMID: 29966524.
52. *Kim CS, Choi SJ, Kim SS, Suh SH, Bae EH, Ma SK et al*. An anastomosing hemangioma mimicking a renal cell carcinoma in a kidney transplant recipient: a case report. *BMC Nephrol*. 2021 Jul 13; 22 (1): 262. doi: 10.1186/s12882-021-02467-y. PMID: 34256731.
53. *Rotman S, Deruaz C, Venetz JP, Chaubert P, Benhattar J, Meuwly JY et al*. De novo concurrent papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in a kidney allograft: evidence of donor origin. *Hum Pathol*. 2006 Apr; 37 (4): 481–487. doi: 10.1016/j.humpath.2005.11.024. PMID: 16564925.
54. *Boix R, Sanz C, Mora M, Quer A, Beyer K, Musulen E et al*. Primary renal cell carcinoma in a transplanted kidney: genetic evidence of recipient origin. *Transplantation*. 2009 Apr 15; 87 (7): 1057–1061. doi: 10.1097/TP.0b013e31819d1e5f. PMID: 19352128.
55. *Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Rubbia-Brandt L, Ba N, Bioulac-Sage P et al*. Clonal analysis of micronodules in virus C-induced liver cirrhosis using laser capture microdissection (LCM) and HUMARA assay. *Lab Invest*. 2000 Oct; 80 (10): 1553–1559. doi: 10.1038/labinvest.3780165. PMID: 11045572.
56. *Исаев ТК*. Почечно-клеточный рак трансплантированной почки: дис. ... докт. мед. наук. М., 2023; 162 с. *Isaev TK*. Renal cell carcinoma of the transplanted kidney. [Dissertation]. М., 2023; 162.
57. *Tillou X, Guleryuz K, Collon S, Doerfler A*. Renal cell carcinoma in functional renal graft: Toward ablative treatments. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016 Jan; 30 (1): 20–26. doi: 10.1016/j.tre.2015.07.001. PMID: 26318289.
58. *Vasisth G, Kapoor A, Piercey K, Lambe S*. Renal cell carcinoma in renal allograft: Case series and review of literature. *Urol Ann*. 2018 Apr-Jun; 10 (2): 229–232. doi: 10.4103/UA.UA\_66\_17. PMID: 29719341.

Статья поступила в редакцию 08.04.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 08.04.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-69-76

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РЕЗЕКЦИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ МЕТАХРОННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО МЕТАСТАЗА (DE NOVO)

В.Е. Загайнов<sup>1, 3</sup>, Н.М. Киселев<sup>1, 3</sup>, Д.В. Комаров<sup>2</sup>, С.А. Васенин<sup>2</sup>, Э.А. Ашимов<sup>1, 3</sup>, Д.С. Мялик<sup>3</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>1, 3</sup>, С.В. Романов<sup>2</sup>, Е.Н. Рябова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Российская Федерация

В представленном наблюдении у пациента после трансплантации печени, выполненной по поводу цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, через 12 лет после операции выявлен рак толстой кишки. Выполнено комбинированное лечение в объеме правосторонней гемиколэктомии с последующими 9 курсами адъювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX6. Через 7 месяцев после окончания терапии диагностировано метастатическое поражение трансплантата печени в виде очага размером 22×35 мм в 8-м сегменте. Пациенту была выполнена резекция трансплантата печени. В настоящее время период безрецидивного наблюдения за пациентом составляет 22 месяца.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, резекция трансплантата печени, цирроз печени, колоректальный рак, метастазы печени.

## A RARE CASE OF TRANSPLANT HEPATECTOMY FOR METACHRONOUS COLORECTAL CANCER METASTASIS (DE NOVO)

V.E. Zagainov<sup>1, 3</sup>, N.M. Kiselev<sup>1, 3</sup>, D.V. Komarov<sup>2</sup>, S.A. Vasenin<sup>2</sup>, E.A. Ashimov<sup>1, 3</sup>, D.S. Myalik<sup>3</sup>, S.V. Gamayunov<sup>1, 3</sup>, S.V. Romanov<sup>2</sup>, E.N. Ryabova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>3</sup> Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

In the presented case, a patient who underwent liver transplant procedure for cirrhosis resulting from chronic hepatitis C was diagnosed with colorectal cancer 12 years after the operation. A combined treatment plan consisting of right hemicolectomy followed by nine cycles of adjuvant polychemotherapy using the FOLFOX6 regimen was performed. Seven months following the conclusion of treatment, 22×35 mm foci in segment 8 was detected as a sign of metastatic liver disease. The patient had a transplant hepatectomy. At present, the relapse-free survival is 22 months.

*Keywords:* liver transplantation, transplant hepatectomy, cirrhosis, colorectal cancer, liver metastasis.

### ВВЕДЕНИЕ

В результате развития трансплантологической помощи в нашей стране количество пациентов с пе-

ресаженными органами продолжает увеличиваться.

По данным XV сообщения регистра РТО, на конец 2022 года в нашей стране находилось под наблюде-

**Для корреспонденции:** Рябова Елена Николаевна. Адрес: 603074, Нижний Новгород, ул. Маршала Воронова, д. 20а. Тел. (951) 919-78-25. E-mail: ryabova\_\_elena@mail.ru

**Corresponding author:** Elena Ryabova. Address: 20a, Marshal Voronov str., Nizhny Novgorod, 603074, Russian Federation. Phone: (951) 919-78-25. E-mail: ryabova\_\_elena@mail.ru

нием 21 969 пациентов после трансплантации органов, или 151,0 на 1 млн населения [1]. Накапливается опыт их ведения и увеличиваются сроки наблюдения за пациентами. Использование после трансплантации органов иммуносупрессивных препаратов является фактором риска развития онкологических заболеваний в различные сроки после операции [2].

Иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов уменьшает способность организма реципиента контролировать вирусные инфекции и увеличивает риск развития инфекционно-ассоциированного рака – неходжкинской лимфомы, саркомы Капоши, рака печени, рака шейки матки. Ряд иммуносупрессивных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина и азатиоприн, способствуют канцерогенезу *de novo* за счет механизмов, не зависящих от их иммунодепрессивного действия. Свой вклад вносит увеличение среднего возраста пациентов при трансплантации в увеличение общего риска развития рака. Достаточно часто развиваются рецидивы после трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме. Следует различать рецидивы опухоли после трансплантации и развитие опухолей *de novo*. Меньшее значение имеют риски скрытого рака у донора, не диагностированного до момента донорства органов и развивающегося в последующем у реципиента. В литературе сообщается, что в настоящее время риск передачи рака от донора крайне низок и составляет не более 0,05% [3].

В отечественной литературе работы, касающиеся риска развития злокачественных новообразований у пациентов, перенесших трансплантацию, практически отсутствуют [4]. В зарубежной литературе исследований, касающихся факторов риска, частоты развития, видов злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации органов, значительно больше. Злокачественные новообразования, диагностированные у больных после трансплантации органов, имеют более агрессивное течение. Средняя выживаемость при таких видах рака, как рак толстой кишки, легких, молочной железы, простаты и мочевого пузыря, значительно ниже у пациентов, перенесших трансплантацию, чем в общей популяции населения [5–8].

Исследования клиники Мейо, 2021 г., показали риск и сроки развития наиболее распространенных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности колоректального рака (КРР) и рака поджелудочной железы, у пациентов после трансплантации печени с целью оптимизации потенциальных методов скрининга у реципиентов. В работе проанализированы данные United Network for Organ Sharing по заболеваемости злокачественными опухолями за 20-летний период (с 1997-го по 2017 г.) у пациентов после трансплантации в сравнении с общей популяцией населения.

Было выявлено 866 злокачественных новообразований ЖКТ *de novo*, в том числе 405 случаев КРР. Самая высокая заболеваемость КРР отмечена у реципиентов с первичным склерозирующим холангитом, у реципиентов старше 50 лет с циррозом печени в исходе неалкогольного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной или холангиоцеллюлярной карциномой. Полученные данные позволяют выявить среди реципиентов печени группу высокого риска по КРР для более пристального индивидуального скрининга [9].

В исследовании из Южной Кореи, 2021 г., проанализировали 8734 реципиентов печени и почки, у 66 из которых был диагностирован КРР *de novo*. Заболеваемость КРР *de novo* у реципиентов печени была выше у мужчин в 3,1 раза и в 2,25 раза у женщин. У 13,6% пациентов КРР *de novo* был диагностирован в течение первого года после операции, у 31,8% в период от 1 года до 5 лет и у 54,6% в сроки свыше 5 лет после операции [10].

Большой интерес представляют работы, связанные с появлением у пациентов метастазов КРР в трансплантированной печени, особенностях ведения и лечения таких пациентов.

Первый в мире случай метастазов КРР в трансплантат печени описан испанскими авторами в 2017 году. У пациента через 12 лет после трансплантации печени была выявлена высокодифференцированная аденокарцинома толстого кишечника, выполнена резекция толстой кишки, произведена конверсия иммуносупрессивной терапии на ингибитор mTOR пролиферативного сигнала (эверолимус). При динамическом наблюдении через 6 месяцев отмечены метастазы в 4-й и 7-й сегменты печени. Больному была выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с радиочастотной абляцией 7-го сегмента печени [11].

В связи с этими причинами интересным представляется случай пятнадцатилетнего наблюдения за пациентом после трансплантации печени в нашей клинической практике.

## ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Пациенту 67 лет (на момент выполнения трансплантации печени 52 года), 08.08.2009 г. была выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора по поводу цирроза печени вирусной (HCV) этиологии, класса С по Чайлд–Пью, в стадии декомпенсации, портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода 1–2-й ст., спленомегалии с гиперспленизмом, асцита. Послеоперационный период протекал без особенностей. Базовая иммуносупрессивная терапия: циклоспорин 75 мг 2 р/сут. В октябре 2009 г. в биохимических анализах крови отмечено повышение печеночных ферментов, выполнена пункционная биопсия печени. По результатам биопсии печени диагностировано острое отторжение в трансплантате, проведена*

пульс-терапия глюкокортикостероидными гормонами в суммарной дозе 2000 мг. На фоне пульс-терапии глюкокортикостероидами через месяц у пациента отмечен рост вирусной нагрузки гепатита С в крови. В декабре 2009 г. начата противовирусная терапия пегелированными интерферонами в сочетании с рибавирином. В июне 2010 г. достигнут поздний вирусологический ответ. В августе 2010 г. выполнена «протокольная» биопсия трансплантата печени – умеренный фиброз (F2 по системам Knodell, Metavir, Ischak). Через 6 месяцев после окончания противовирусной терапии в декабре 2010 г. – вновь возврат вирусного гепатита С в крови.

С 27.05.2016 г. по 21.07.2016 г. пациент находился на стационарном лечении по поводу дисфункции трансплантата, острого отторжения тяжелой степени, морфологически подтвержденного. Проводилось 2 курса пульс-терапии метилпреднизолоном. Произведена конверсия иммуносупрессии с циклоsporина на такролимус в дозе 2,5 мг 2 р/сут. При улучшении состояния был выписан на амбулаторное лечение.

В 2016 г. на протяжении 6 месяцев пациенту проводилась противовирусная терапия гепатита С препаратами прямого противовирусного действия (софосбувир + ледипасвир). С момента проведения терапии препаратами прямого противовирусного действия по настоящее время РНК гепатита С в крови методом ПЦР – отрицательная.

В сентябре 2017 г. у пациента появились выраженная общая слабость, желтушная окраска кожи, кожный зуд. При обследовании выявлена стриктура желчного анастомоза, механическая желтуха. Первым этапом осуществлено наружное дренирование желчных протоков – чрескожная чреспеченочная

холангиостомия под УЗ-контролем. Вторым этапом после снижения цифр билирубина и «разгрузки» билиарной гипертензии 17.09.2017 г. выполнена гепатикоеюностомия на петле по Ру. Послеоперационный период осложнился развитием внутрибрюшного кровотечения и гематомы брюшной полости, что потребовало повторных релапаротомий и санации брюшной полости. Присоединились инфекционные осложнения, отмечалась клиника сепсиса, которую удалось купировать назначением массивной антибактериальной терапии. В последующем пациент наблюдался амбулаторно.

В январе 2021 г. после перенесенной инфекции COVID-19 в ходе очередного планового осмотра у пациента впервые зафиксировано снижение цифр гемоглобина до 89 г/л. Пациенту были назначены стандартные обследования по протоколу при выявлении анемии неясного генеза. При выполнении видеогастродуоденоскопии патологии не выявлено. В ходе видеокOLONOSКОПИИ диагностировано новообразование печеночного изгиба ободочной кишки (рис. 1), выполнена биопсия, результат гистологии – умереннодифференцированная аденокарцинома толстой кишки.

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и малого таза выявлено утолщение стенки толстой кишки в проекции печеночного изгиба. Другой очаговой патологии в брюшной полости не отмечено. При КТ органов грудной клетки очаговой патологии не выявлено. Онкомаркеры крови: СА 19-9 15,4 ЕД/мл, РЭА 2,28 нг/мл. Пациенту установлен диагноз: рак печеночного изгиба ободочной кишки cT4aN0M0 G2 (умереннодифференцированная аденокарцинома), stage IIb, клиническая группа 2. Выполнена коррекция иммуносупрессивной терапии – снижена доза такролимуса, добавлен эверолимус.

12.02.2021 г. больному было выполнено радикальное хирургическое лечение – правосторонняя расширенная гемиколэктомия, лимфодиссекция ДЗ. Гистологическое исследование опухоли: умереннодифференцированная аденокарцинома pT4aN1c.

После хирургического лечения пациент получил 9 курсов адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX6, включающей оксалиплатин (85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 2-часовой инфузии в 1-й день), кальция фолинат (400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 2 часов) с последующим внутривенным болюсным введением фторурацила (400 мг/м<sup>2</sup>) и 46-часовой внутривенной инфузией фторурацила (в суточной дозе 2400 мг/м<sup>2</sup>, по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки). Курсы системной ПХТ без снижения дозы были завершены в августе 2021 г.

Через 7 месяцев после окончания ПХТ в ходе планового обследования при КТ органов брюшной полости 22.03.2022 г. диагностировано объемное



Рис. 1. ВидеокOLONOSКОПИЯ. Рак печеночного изгиба ободочной кишки у пациента (стрелка)

Fig. 1. Video colonoscopy. Hepatic flexure colon cancer in a patient (arrow)

образование правой доли трансплантата печени размерами 22×35 мм (рис. 2).

При ПЭТ-КТ 07.04.2022 г. (рис. 3) – картина вторичного поражения трансплантата печени с повышенной метаболической активностью радиофармпрепарата SUVmax – 5,61. Других очагов не выявлено.

По протоколу пациенту выполнена видеоколоноскопия 11.04.2022 г. – состояние после правосторонней гемиколэктомии, очаговой патологии не выявлено. Онкомаркеры крови: СА 19-9 20,1 ЕД/мл, РЭА 4,55 нг/мл. Оценка клинического риска рецидива колоректального рака по Фонгу (Fong clinical risk score) составила 2 балла, расчетная прогнозируемая

годовая выживаемость после резекции метастазов 89%, 5-летняя выживаемость 40%.

16.05.2022 г. пациенту выполнена атипичная резекция 8-го сегмента печени. Интраоперационно выявлено: печень с признаками стеатогепатоза. В 8-м сегменте печени по диафрагмальной поверхности очаговое образование размерами 25×35 мм. В ходе интраоперационного ультразвукового исследования трансплантата печени другой очаговой патологии не выявлено (рис. 4).

Патологоанатомическое исследование операционного материала: метастаз колоректальной аденокарциномы. Промаркированный край проходит по неизменной ткани печени R0 (рис. 5).

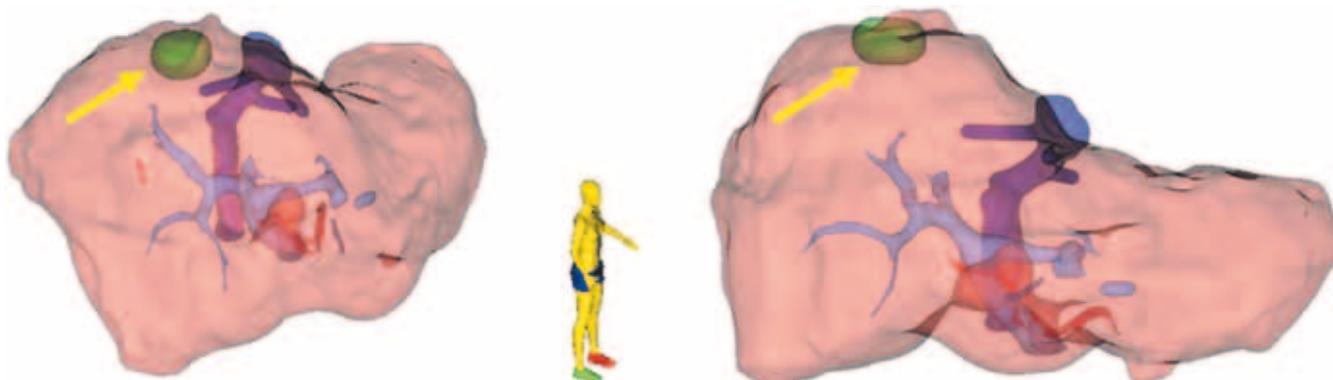


Рис. 2. КТ-моделирование очагового образования трансплантата печени у пациента. Метастаз обозначен стрелкой

Fig. 2. CT modeling of a focal liver graft mass in a patient. Metastasis is indicated by an arrow

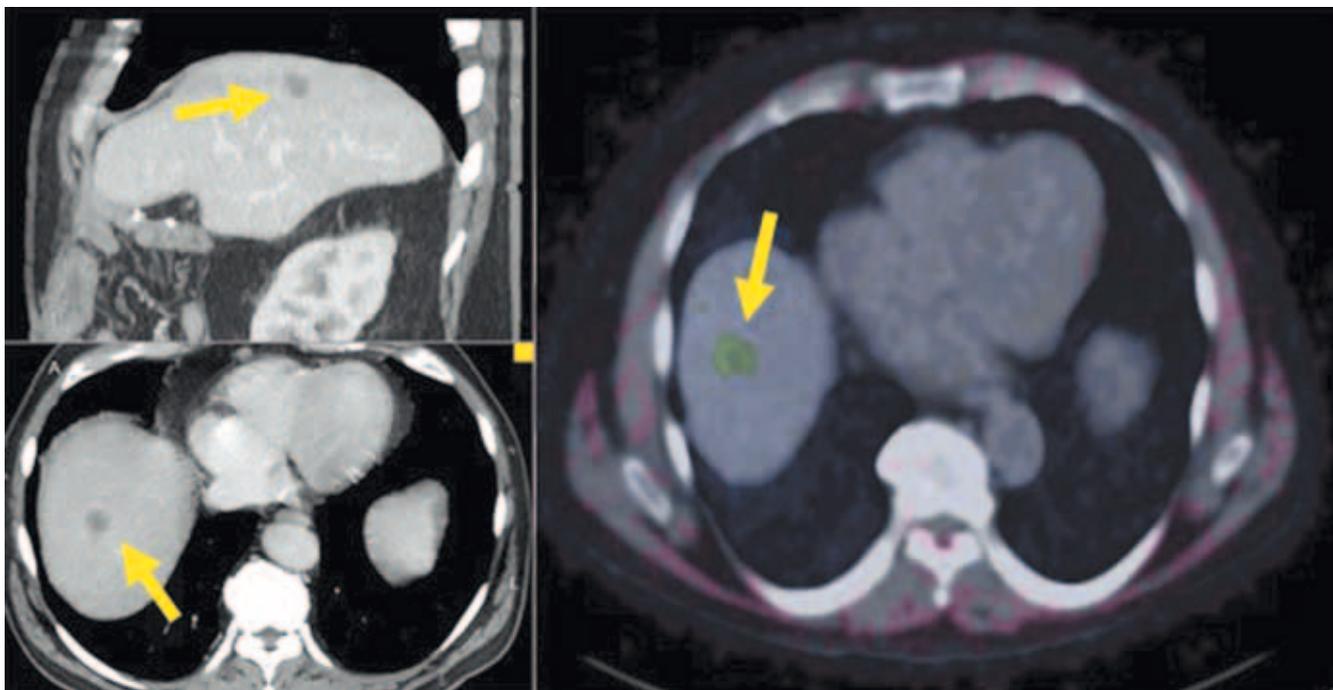


Рис. 3. Картина компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии у пациента. Метастаз обозначен стрелкой

Fig. 3. Computed tomography and positron emission tomography images in a patient. Metastasis is indicated by an arrow

При молекулярно-генетическом исследовании полученного образца ДНК выявлена активирующая мутация G13D во 2-м экзоне (12-й кодон) гена KRAS (NM\_033360.3), ассоциирующихся с устойчивостью к анти-EGFR терапии.

Выполнена конверсия иммуносупрессивной терапии на монотерапию ингибитором mTOR пролиферативного сигнала – эверолимус.

На 7-е сутки был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. На 14-е сутки после операции у пациента ухудшение самочувствия, приступ тахикардии, машиной «скорой помощи» с клиникой некупированного пароксизма фибрилляции предсердий был доставлен в городской кардиологический дежурный стационар. Приступ удалось купировать консервативно. При лечении в дежурном стационаре в ходе дообследования диагностирован правосторонний гидроторакс, выполнялись неоднократные плевральные пункции, эвакуировалась серозная жидкость. В последующем развилась эмпиема плевры, клиника сепсиса, в связи с чем переведен на стационарное лечение в онкологический диспансер. Проходил лечение с 23.06.2022 г. по 01.08.2022 г. с диагнозом «эмпиема плевры, гематома правой плевральной полости». Проводились дренирование,

санация правой плевральной полости, антибактериальная терапия. У пациента длительное время держалась лихорадка до 38–39 °С. При стабилизации состояния был выписан на амбулаторное лечение.

В конце августа 2022 г. вновь отмечено повышение температуры тела до 38,9 °С. С 05.09.2022 г. по 11.10.2022 г. находился на стационарном лечении в хирургическом отделении трансплантации органов Приволжского окружного медицинского центра с клиникой гидроневмоторакса справа, пневмонии верхней доли левого легкого. На фоне антибактериальной терапии (тиенам 2 г/сут) лихорадка сохранялась. Посев из правой плевральной полости *Acinetobacter baumannii* 10<sup>5</sup> КОЕ/мл. На фоне назначения бакцефорта 4 г/сут лихорадка у пациента купировалась, был выписан в удовлетворительном состоянии.

В настоящее время больной продолжает наблюдаться амбулаторно. В соответствии с протоколами выполняются колоноскопия, КТ органов брюшной полости и грудной клетки. На момент написания статьи данных за рецидив онкологического процесса нет, функция трансплантата печени удовлетворительная. Период наблюдения за пациентом с мо-

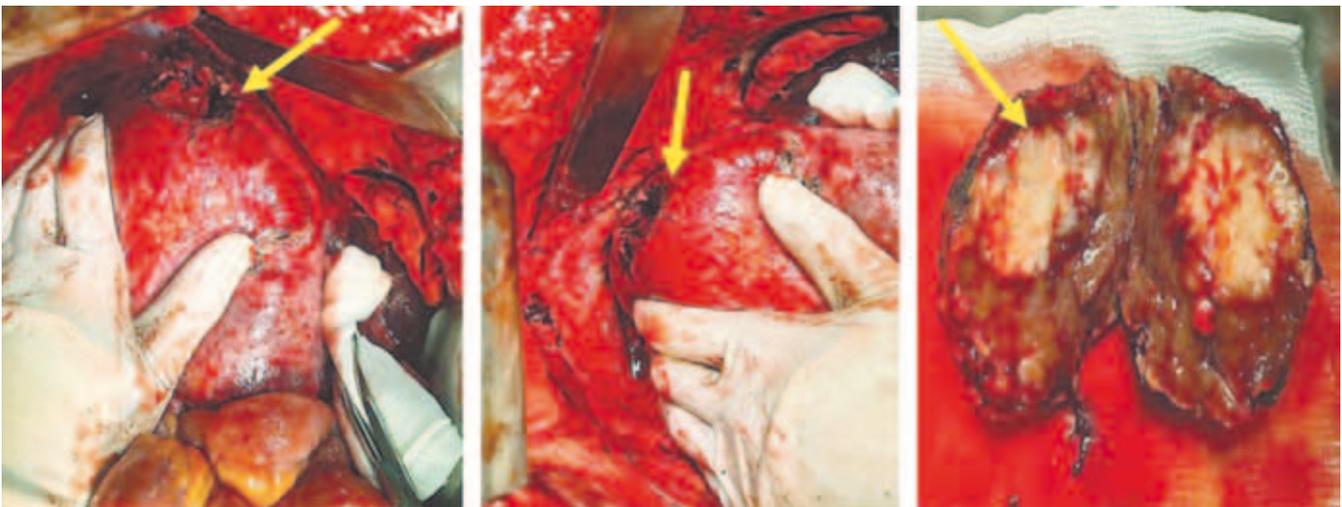


Рис. 4. Интраоперационное фото (стрелками обозначен метастаз трансплантата печени)

Fig. 4. Intraoperative photo (arrows indicate liver graft metastasis)

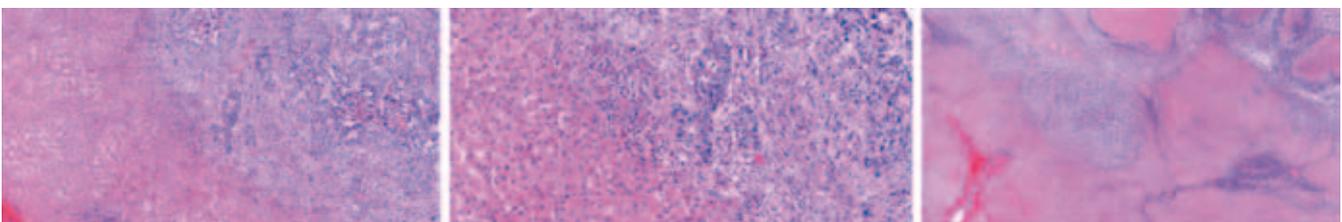


Рис. 5. Морфологическое исследование удаленного метастаза трансплантата печени

Fig. 5. Morphological examination of the removed liver graft metastasis

мента выполнения резекции трансплантата печени составил 22 месяца.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Реципиенты трансплантата печени подвержены повышенному риску развития злокачественных новообразований *de novo* из-за длительной иммуносупрессии, необходимой для предотвращения острого и хронического отторжения. Общая заболеваемость КРР в этой группе больных отличается от таковой в общей популяции населения в сторону увеличения. Современные тренды в уменьшении иммуносупрессии уменьшают риск онкопатологии *de novo*, но не исключают опасность развития фиброза трансплантата и криза отторжения.

По данным Французского национального исследования, у 11 004 пациентов после трансплантации печени в период с 2000-го по 2013 г. выявлено 1480 случаев злокачественных новообразований *de novo*, что составило 13,45%. В структуре заболеваемости преимущественно выявляли опухоли кровеносной системы (22,36%), кожи (19,53%) и легких (12,36%) и на 6-м месте КРР (4,9%) [12]. Согласно систематическому обзору и метаанализу, включающему 29 исследований, риск развития КРР у пациентов после трансплантации печени в 2,6 раза (95% ДИ 1,7–4,1) больше по сравнению с общей популяцией, при этом риск развития рака *de novo* постепенно увеличивается, начиная с первого года после трансплантации, и достигает пика через 6–10 лет наблюдения [13, 14]. В связи с этим экспертами международного общества по трансплантации печени (ILTS) на конференции ILTS-SETH (2022 г.) был принят консенсус по профилактике и раннему выявлению злокачественных новообразований *de novo* после трансплантации печени с рекомендациями выполнения колоноскопии через 1 год после трансплантации, а затем через 3–5 лет. В группе пациентов высокого риска (трансплантация печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, первичного склерозирующего холангита, возраст старше 50 лет, полипы толстой кишки в анамнезе) показан более ранний и частый скрининг [15].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в общей популяции по-прежнему КРР находится на 3-м месте, что составляет 7,2% [16].

Длительная выживаемость реципиентов печени и растущая тенденция к тому, чтобы пациенты получали донорский орган в более старшем возрасте, добавили дополнительные риски развития КРР. КРР после трансплантации печени чаще бывает правосторонним, имеет агрессивное течение, ассоциируется с более высокой частотой метастазирования и плохой выживаемостью [17].

Специализированное лечение по поводу рецидива или возникшего *de novo* онкологического заболевания у реципиента трансплантированного органа должно проводиться по общим принципам, согласно действующим клиническим рекомендациям [18].

В представленном нами клиническом случае пациенту первым этапом выполнено радикальное хирургическое лечение, что является оптимальным методом лечения при первично выявленном локальном злокачественном новообразовании ободочной кишки. По результатам прижизненного патологоанатомического исследования послеоперационного материала, проведено рестадирирование на pT4aN1c, с последующим назначением адьювантной терапии по схеме FOLFOX с целью снижения риска прогрессирования заболевания [19]. Согласно крупным исследованиям, назначение адьювантной терапии статистически значимо увеличивает общую выживаемость и время без прогрессирования у пациентов со стадией  $N \geq 1$  и более T3N0M0 [20, 21]. Проведение адьювантной терапии возможно на стандартной иммуносупрессивной терапии без редукции доз [22].

У 30–50% пациентов с КРР в общей популяции развиваются метастатические очаги в печени [23]. В нашем клиническом случае при динамическом наблюдении у пациента выявлено метастатическое поражение трансплантата печени. Резекция трансплантированной печени на современном этапе развития хирургии – относительно редкая операция. Один из самых больших материалов по резекциям трансплантированной печени был представлен клиникой Шарите в 2020 году. В период с 2004-го по 2017 г. среди 4100 выполненных резекций печени было 14 случаев резекции трансплантированной печени, что составило 0,34%. Основным поводом для резекции после трансплантации были рецидивы гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы, билиарные и сосудистые осложнения трансплантации, приведшие к абсцессам печени. Метастатическое поражение трансплантата печени при *de novo* возникшем онкологическом заболевании – крайне редкая ситуация.

Согласно Европейским, Американским и Азиатским рекомендациям, при резектабельном колоректальном метастатическом поражении печени рекомендовано выполнение оперативного лечения первым этапом, ввиду высокой эффективности по сравнению с другими методами [24–27]. Ориентируясь на клинические рекомендации, пациенту выполнено оперативное лечение, в объеме R0 резекции печени.

Своевременная диагностика, радикальное лечение, согласно стандартам, в нашем наблюдении демонстрируют хороший отдаленный результат (22 месяца) безрецидивной выживаемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С ростом количества пациентов с трансплантированными органами и увеличением возраста реципиентов, а также времени, прошедшего с момента выполнения трансплантации, увеличиваются риски развития злокачественных новообразований. И это тренды нашего времени.

Для раннего выявления онкологических заболеваний *de novo* у реципиентов солидных органов необходимы регулярные осмотры у трансплантолога и онколога.

При выявлении онкопатологии должна быть произведена конверсия иммуносупрессивной терапии в сторону препаратов из группы ингибиторов mTOR пролиферативного сигнала. Лечение злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации органов должно осуществляться по общим принципам согласно клиническим рекомендациям. Трансплантация солидного органа в анамнезе у онкологического пациента требует коррекции иммуносупрессии, но не является ограничивающим дозу фактором при проведении системной полихимиотерапии.

Продемонстрированный клинический случай свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода к пациентам после трансплантации органов, совместной работы трансплантологов, гепатологов, инфекционистов, онкологов, химиотерапевтов и врачей других специальностей.

Продемонстрированный клинический случай свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода к пациентам после трансплантации органов, совместной работы трансплантологов, гепатологов, инфекционистов, онкологов, химиотерапевтов и врачей других специальностей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. *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 Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
2. D'Arcy M, Coghil A, Lynch C, Koch L, Li J, Pawlish K et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer*. 2019 Mar 15; 125 (6): 933–942. doi: 10.1002/cncr.31782.
3. Lapointe M, Kerbaul F, Meckert F, Cognard N, Mathelin C, Lodi M. Breast cancer and organ transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2023 Jan; 51 (1): 60–72. doi: 10.1016/j.gofs.2022.11.002.
4. Бабкина АВ, Хубутия МШ. Развитие онкологических заболеваний после трансплантации органов. *Трансплантология*. 2022; 14 (4): 476–487. *Babkina AV, Khubutiya MSh. Development of oncological diseases after organ transplantation. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (4): 476–487. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-476-487>.
5. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011; 306 (17): 1891–1901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
6. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: A UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
7. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*. 2009; 125: 1747–1754. doi: 10.1002/ijc.24439.
8. Dameworth JL, Colburn L, Corrigan D, Driessen R, Chapple K, Gagliano RA et al. Colorectal Cancer Prevention in Lung Transplant Recipients: The Need for an Enhanced Surveillance Protocol. *J Am Coll Surg*. 2021 May; 232 (5): 717–725. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.12.053.
9. Nasser-Ghods N, Mara K, Watt KD. De novo Colorectal and Pancreatic Cancer in Liver-Transplant Recipients: Identifying the Higher-Risk Populations. *Hepatology*. 2021 Aug; 74 (2): 1003–1013. doi: 10.1002/hep.31731. Epub 2021 Jun 21.
10. Kim M, Kim CW, Hwang S, Kim YH, Lee JL, Yoon YS et al. Characteristics and Prognosis of Colorectal Cancer after Liver or Kidney Transplantation. *World J Surg*. 2021 Oct; 45 (10): 3206–3213. doi: 10.1007/s00268-021-06219-9.
11. Villegas Herrera MT, Becerra Massare A, Muffak Granero K. Liver metastasis from colorectal cancer 12 years after liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Mar; 109 (3): 236. doi: 10.17235/reed.2017.4507/2016.
12. Altieri M, Séré O, Lobbedez T, Segol P, Abergel A, Blaziot X et al. Risk factors of *de novo* malignancies after liver transplantation: a French national study on 11004 adult patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Jul; 45 (4): 101514. doi: 10.1016/j.clinre.2020.07.019. Epub 2021 Mar 11.
13. Nicolaas JS, De Jonge V, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Van Leerdam ME, Veldhuyzen-van Zanten SJO. Risk of colorectal carcinoma in post-liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2010 Apr; 10 (4): 868–876. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03049.x. PMID: 20420641.
14. Tadorelli M, Piselli P, Ettorre GM, Baccarani U, Burra P, Lauro A et al. Survival after the diagnosis of *de novo* malignancy in liver transplant recipients. *Int J*

- Cancer*. 2019 Jan 15; 144 (2): 232–239. doi: 10.1002/ijc.31782. Epub 2018 Oct 26.
15. Colmenero J, Tabrizian P, Bhangui P, Pinato DJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Sapisochin G et al. De novo Malignancy After Liver Transplantation: Risk Assessment, Prevention, and Management-Guidelines From the ILTS-SETH Consensus Conference. *Transplantation*. 2022 Jan 1; 106 (1): e30–e45. doi: 10.1097/TP.0000000000003998. PMID: 34905760.
  16. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Russian Ministry of Health, 2023.
  17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May; 71 (3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. Epub 2021 Feb 4.
  18. Федянин МЮ, Ачкасов СИ, Болотина ЛВ, Гладков ОА, Глебовская ВВ, Гордеев СС и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (3s2-1): 330–372. Fedyanin MYu, Achkasov SI, Bolotina LV, Gladkov OA, Glebovskaya VV, Gordeev SS et al. Practical recommendations for drug treatment of colon and rectosigmoid cancer. *Malignant tumors*. 2021; 11 (3s2-1): 330–372. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22>.
  19. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct; 31 (10): 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
  20. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29; 378 (13): 1177–1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
  21. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ; Quasar Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007 Dec 15; 370 (9604): 2020–2029. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2.
  22. Chen J, Zhang C, Wu Y. Does adjuvant chemotherapy improve outcomes in elderly patients with colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr; 16 (4): 383–391. doi: 10.1080/17474124.2022.2056014.
  23. Lin HS, Wan RH, Gao LH, Li JF, Shan RF, Shi J. Adjuvant chemotherapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015 Jun; 14 (3): 236–245. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60373-3.
  24. Wang SH, Song L, Tang JY, Sun WP, Li Z. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Dec 19; 27 (1): 297. doi: 10.1186/s40001-022-00937-z.
  25. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Norman N, Taieb J et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan; 34 (1): 10–32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
  26. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A et al. New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21 (3): 398–411. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32014119; PMCID: PMC7052737.
  27. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20; 41 (3): 678–700. doi: 10.1200/JCO.22.01690.

Статья поступила в редакцию 18.03.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 18.03.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-77-89

# ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ЭМФИЗЕМАТОЗНЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Р.Н. Трушкин<sup>1, 2</sup>, С.С. Андреев<sup>1</sup>, Н.И. Белавина<sup>1</sup>, Т.К. Исаев<sup>1</sup>, Д.Е. Оконская<sup>1, 3</sup>,  
Е.С. Столяревич<sup>1, 4, 5</sup>, Н.Н. Клочкова<sup>1, 6</sup>, М.А. Лысенко<sup>1, 6</sup>*

<sup>1</sup> БУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

<sup>6</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) – особая форма инфекционного некротизирующего процесса почечной паренхимы, собирательной системы и окружающих тканей с образованием газа в пораженных участках в процессе жизнедеятельности ряда микроорганизмов. В большинстве случаев ЭП развивается у пациентов с сахарным диабетом (СД). За последние 20 лет подходы к лечению ЭП изменились: нефрэктомия уступила место малоинвазивным вмешательствам, что привело к снижению показателей летальности (12,5–13%). ЭП у реципиентов почечного трансплантата (ПТ) встречается редко, для него характерно тяжелое, часто фульминантное, течение с высоким процентом неблагоприятных исходов, что определяется прежде всего фоновой иммуносупрессивной терапией. Консенсус по рентгенологической классификации ЭП ПТ и его лечению отсутствует. Мы представляем первое в РФ описание ЭП ПТ у 45-летней женщины с посттрансплантационным СД, ожирением и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Пациентка госпитализирована с нарастающей клиникой сепсиса и полиорганной недостаточностью, проводилась массивная антибактериальная терапия (АБТ), чрескожная пункционная нефростомия, трансплантатэктомия, заместительная почечная терапия, селективная сорбция цитокинов и ИВЛ. Летальный исход наступил на четвертые сутки после дебюта заболевания. В статье проанализировано 38 клинических наблюдений из англоязычного сегмента медицинской литературы периода с конца 70-х годов по настоящее время. Для ЭП ПТ характерно преобладание мужского пола, в том числе среди умерших, быстрое развитие сепсиса и острого почечного повреждения. Частота экстренных трансплантатэктомий статистически значимо не отличалась среди выживших и умерших пациентов. Летальность составила 28%. Проблема ЭП ПТ требует дальнейшего изучения и выработки оптимальных лечебных, в том числе хирургических стратегий.

*Ключевые слова: эмфизематозный пиелонефрит, почечный трансплантат, сахарный диабет, трансплантатэктомия, клинический случай.*

**Для корреспонденции:** Андреев Сергей Сергеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2.  
Тел. (968) 075-89-39. E-mail: nerowolf@mail.ru

**Corresponding author:** Sergey Andreev. Address: 3/2, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (968) 075-89-39. E-mail: nerowolf@mail.ru

# FULMINANT EMPHYSEMATOUS PYELONEPHRITIS IN A TRANSPLANT KIDNEY (CLINICAL OBSERVATION AND LITERATURE REVIEW)

R.N. Trushkin<sup>1, 2</sup>, S.S. Andreev<sup>1</sup>, N.I. Belavina<sup>1</sup>, T.K. Isaev<sup>1</sup>, D.E. Okonskaya<sup>1, 3</sup>,  
E.S. Stolyarevich<sup>1, 4, 5</sup>, N.N. Klochkova<sup>1, 6</sup>, M.A. Lysenko<sup>1, 6</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

<sup>6</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Emphysematous pyelonephritis (EPN) is a necrotizing infection of the renal parenchyma and its surrounding areas that causes gas accumulation around the renal parenchyma, collecting system and surrounding tissues in the process of vital activity of several microorganisms. EPN occurs nearly exclusively in people with diabetes. Treatment strategies for EPN have evolved over the past 20 years, with minimally invasive procedures replacing nephrectomy, which has resulted in lower mortality rates (12.5–13%). EPN is rare in kidney transplant (KT) recipients and is characterized by a severe, often fulminant course with a high rate of adverse outcomes, which is determined primarily by background immunosuppressive therapy. There is no universally accepted consensus on the radiographic classification of EPN in KT recipients and its management. We present the first description of EPN in transplanted kidney in a 45-year-old woman with post-transplant diabetes, obesity and recurrent urinary tract infections. Massive antibiotic therapy (ABT), percutaneous nephrostomy, transplantectomy, renal replacement therapy, selective cytokine adsorption, and ventilatory support were all administered on the patient after she was admitted to the hospital with increasing clinical symptoms of sepsis and multiple organ failure. Death occurred on the fourth day after disease onset. The article examines 38 clinical cases from the English-language segment of the medical literature from the late 1970s to the present. EPN in KT recipients is characterized by the predominance of male gender, including among the deceased, rapid development of sepsis and acute kidney injury. There was no statistically significant difference in the frequency of emergency transplantectomies among surviving and deceased patients. Mortality was 28%. The issue of EPN in transplanted kidney requires more research and the development of optimal therapeutic plans, including surgical strategies.

*Keywords: emphysematous pyelonephritis, renal graft, diabetes mellitus, transplantectomy, clinical case.*

## ВВЕДЕНИЕ

Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) – редкая форма инфекционно-воспалительного некротизирующего процесса почечной паренхимы, собирающей системы и окружающих почку тканей, для которого характерно наличие газа в пораженных областях [1, 2]. Образование газа происходит в процессе жизнедеятельности некоторых микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и ряд других) преимущественно путем ферментации глюкозы. Именно поэтому в подавляющем большинстве случаев ЭП развивается у пациентов с сахарным диабетом (СД). Актуальные показатели летальности у пациентов с ЭП нативных почек находятся в диапазоне 12,5–13% [3, 4].

ЭП у реципиентов почечного трансплантата (ПТ) встречается крайне редко, к настоящему времени описано несколько десятков случаев в мире. Для ЭП ПТ характерно тяжелое, часто фульминантное, течение с высоким процентом неблагоприятных ис-

ходов и потерь функции трансплантата. Консенсуса по диагностике и тактике ведения ЭП у реципиентов ПТ не существует, что определяется, прежде всего, малым количеством наблюдений. Мы представляем первое в РФ описание клинического случая ЭП ПТ.

**Цель исследования:** на примере собственного наблюдения и данных литературы изучить особенности клинической картины и течения ЭП у реципиентов ПТ, сравнить подходы к рентгенологической классификации ЭП нативных почек и ЭП ПТ, обсудить современные представления об оптимальной, в том числе хирургической, тактике ведения пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлено клиническое наблюдение ЭП ПТ у пациентки с посттрансплантационным СД (ПТСД), ожирением и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Проанализированы исходные клиничко-лабораторные данные, особенности течения заболевания, лучевой диагностики, консервативно-

го и хирургического лечения, данные патоморфологического исследования ПТ. Изучены и обобщены данные 38 случаев ЭП ПТ с конца 70-х по настоящее время, доступных в англоязычной медицинской литературе.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 46 лет наблюдалась в консультативно-диагностическом нефрологическом центре с 2017 г. после аллогенной трансплантации почки (АТП) от посмертного донора. В анамнезе развитие терминальной почечной недостаточности в исходе хронического гломерулонефрита в 2016 г., лечение программным гемодиализом. Функция ПТ немедленная, получала трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (такролимус, микофеноловая кислота, метилпреднизолон). В посттрансплантационном периоде имели место развитие инсулинопотребного СД с трудно контролируемой гипергликемией и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Пациентка трижды проходила стационарное лечение, получала курсы антимикробной терапии. Привычный уровень креатинина не превышал 130 мкмоль/л. Резкое ухудшение состояния наступило 09.02.2024 г.: на фоне подъема

температуры до 38,5 °С появились боли в проекции ПТ, нарастающая общая слабость, тошнота, повторная рвота и анурия. Была госпитализирована в ближайший стационар, 10.02.2024 г. переведена в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» с диагнозом «дисфункция почечного трансплантата». При поступлении сохранялись вышеописанные жалобы, изменения ментального статуса не отмечались. При физикальном осмотре: рост 155 см, вес 100 кг, ИМТ 41,6 кг/м<sup>2</sup>, гемодинамика стабильна. Выраженная пальпаторная болезненность левой подвздошной области (зона ПТ), отек прилежащих мягких тканей передней брюшной стенки. По данным лабораторного скрининга в приемном отделении выявлен метаболический ацидоз и гиперлактатемия, лейкоциты  $14,86 \times 10^9$ /л, Hb 128 г/л, СРБ 37,5 мг/л, креатинин 256,4 мкмоль/л, глюкоза плазмы 10,35 ммоль/л, гликированный Hb 9,9%. В связи с развитием острого почечного повреждения (ОПП) и метаболических нарушений пациентка госпитализирована в ОРИТ. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением (МСКТ) (рис. 1).

МСКТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием (рис. 1) выявила отек клетчатки вокруг ПТ и мочеточника. В просвете лоханки

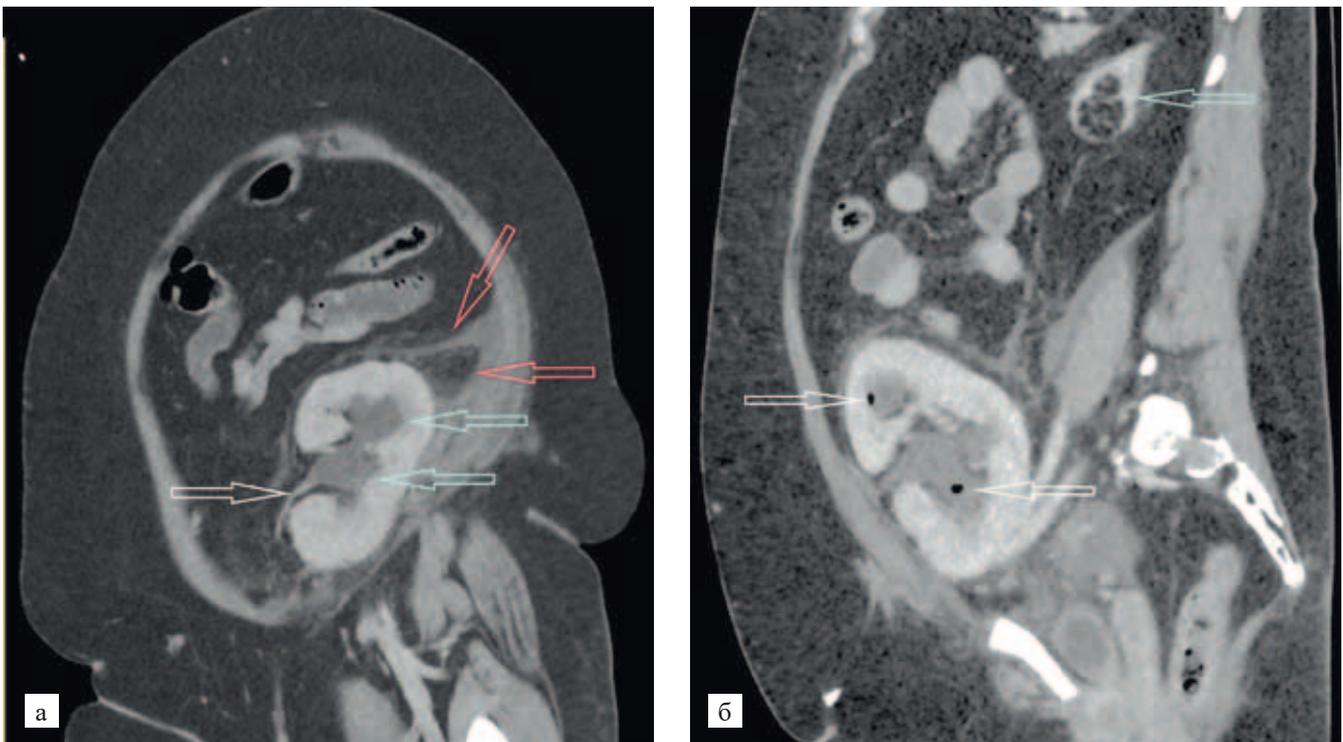


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, венозная фаза: а – сагиттальная проекция: пузырьки газа в чашечках ПТ (стрелка), сморщенная почка (голубая стрелка); б – реконструкция в косой проекции: сужение в области лоханочно-мочеточникового сегмента (стрелка), расширенные чашечки (голубая стрелка), отек клетчатки вокруг ПТ (красная стрелка)

Fig. 1. Contrast-enhanced MSCT of abdominal and pelvic organs, venous phase: a – sagittal plane: gas bubbles in the kidney transplant calyces (arrow), shriveled kidney (blue arrow); б – oblique plane: narrowing in the area of the ureteropelvic junction obstruction in kidney allograft (arrow), dilated calyces (blue arrow), perigraft tissue edema (red arrow)

и чашечек аллографта определялись пузырьки газа (рис. 1, а). На фоне резкого сужения лоханочно-мочеточникового сегмента с высокоплотным содержимым в его просвете (рис. 1, б) выявлено расширение ЧЛС при нерасширенном мочеточнике. Паренхима ПТ контрастировалась однородно, без признаков деструкции. Экскреция контрастного вещества на момент исследования отсутствовала.

В экстренном порядке проведена чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС), получена моча с примесью сливкообразного гноя. Принимая во внимание высокие исходные факторы риска наличия полирезистентной флоры (декомпенсированный СД, ожирение, постоянная ИСТ, предшествующая антимикробная терапия, рецидивирующая мочевиная инфекция, пребывание в другом стационаре), пациентке инициировали эмпирическую АБТ пиперациллин/тазобактамом. Начата заместительная почечная терапия: продленная вено-венозная гемодиализация. В течение последующих суток наблюдения отмечалось катастрофическое угнетение витальных функций с развитием дистрибутивного шока и полиорганной недостаточности, потребовавших проведения ИВЛ и вазопрессорной поддержки. В лабораторных данных обращало на себя внимание резкое нарастание показателей, характеризующих напряженность системного воспалительного ответа: лейкоциты  $47,8 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 447,6 мг/л, ИЛ-6 более 1000 пг/л (N 0,00–6,40), ИЛ-2 5054 ГЭ/мл (N 158–623),

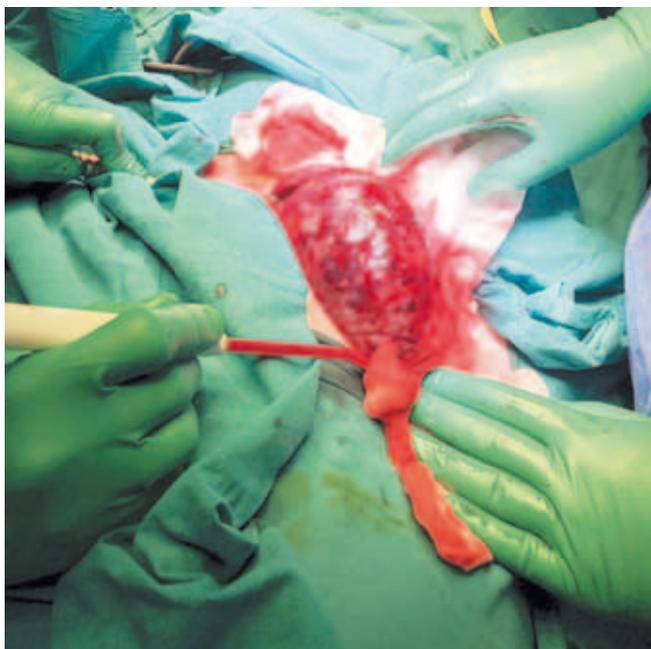


Рис. 2. ПТ во время проведения трансплантатэктомии. Сквозь капсулу трансплантата видны участки гнойного расплавления

Fig. 2. Renal allograft during transplantectomy. Purulent debris areas are visible through the graft capsule

ПКТ более 13 нг/мл, общий белок 33,4 г/л, альбумин 17 г/л, тромбоциты  $34 \times 10^9/\text{л}$ . С учетом фульминантного течения ЭП ПТ, осложненного развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и синдрома полиорганной недостаточности, междисциплинарным консилиумом принято решение о проведении трансплантатэктомии по жизненным показаниям. 12.02.2024 г. выполнено хирургическое вмешательство (рис. 2).

В связи с выявлением в посевах мочи и крови культуры *Escherichia coli*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра, проведена смена антимикробной терапии на меропенем и амикацин. В комплекс интенсивной терапии была включена экстракорпоральная детоксикация: селективная гемосорбция, сорбция цитокинов и терапевтический плазмообмен. На этом фоне состояние пациентки продолжало стремительно ухудшаться, через сутки после трансплантатэктомии и на четвертые сутки от дебюта заболевания она скончалась при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности и рефрактерного дистрибутивного шока. Данные патоморфологического исследования удаленного ПТ представлены на рис. 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

К концу XIX века было опубликовано несколько сообщений с описанием присутствия газа в почках и мочевыделительной системе (МВС). В 1898 г. Kelly и MacCallum представили собственное клиническое наблюдение и обобщили имевшиеся на тот момент данные. Авторы выделили 3 основные причины «пневматурии»: образование газа в МВС вследствие инвазивных вмешательств или травматизации (во время урологических процедур или мастурбации), наличие свищевых ходов между мочевым пузырем и кишечником (врожденные, приобретенные, ятрогенные коммуникации) и мочевые инфекции, вызванные газообразующими микроорганизмами [5]. Привычный термин «эмфизематозный пиелонефрит» появился позже, после публикации в 1962 году статьи Schultz и Klorfein, в которой авторы проанализировали 13 сообщений о наличии газа в почках и МВС вследствие инфекционного процесса [6]. Таким образом, при истинном ЭП появление газа обусловлено выработкой его патогенными микроорганизмами. Следует иметь в виду некоторую исторически сложившуюся терминологическую путаницу: термин «эмфизематозный пиелонефрит» обозначает эмфизематозное поражение почек и верхних мочевых путей в целом, именно поэтому в литературе изолированный эмфизематозный пиелит иногда обозначается как «эмфизематозный пиелонефрит с поражением собирательной системы».

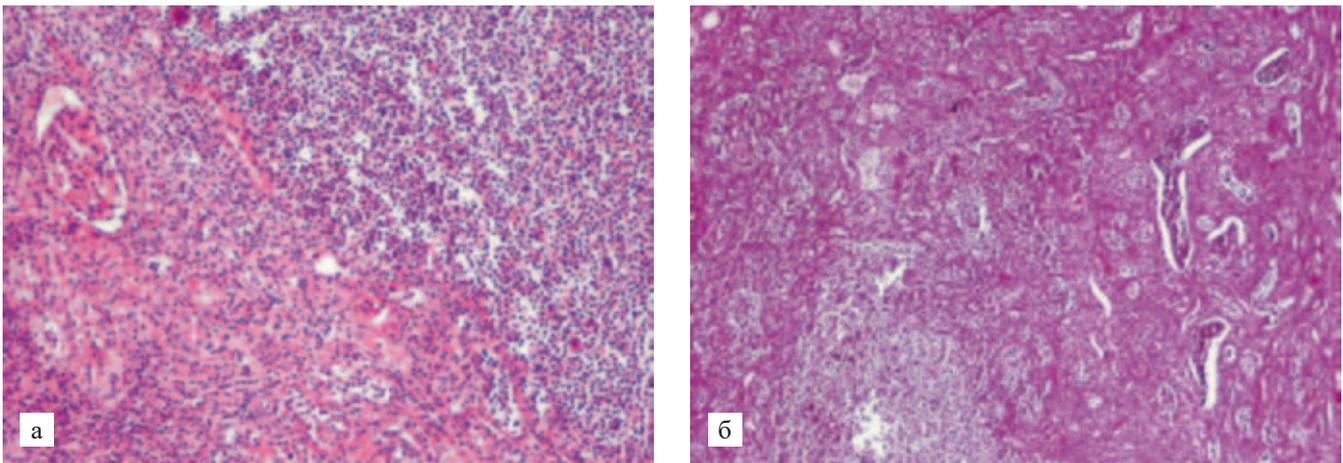


Рис. 3. Кортикальный слой почки с диффузной, преимущественно нейтрофильной инфильтрацией интерстиция и формированием абсцессов. В просвете канальцев определяются лейкоцитарные цилиндры. Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев. Клубочек выглядит ишемизированным: а – окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$ ; б – окраска PAS,  $\times 40$

Fig. 3. Cortical layer of the kidney with diffuse, predominantly neutrophilic infiltration of the interstitium and abscess formation. Leukocytic cylinders are detected in the tubule lumen. Interstitial fibrosis and tubular atrophy. The glomerulus appears ischemic: a – H&E stain, magnification  $40\times$ ; б – PAS, magnification  $40\times$

### Особенности возбудителей эмфизематозного пиелонефрита

Приблизительно в 70% случаев *Escherichia coli* является причиной развития ЭП. В качестве менее распространенных возбудителей выступают другие бактерии порядка *Enterobacteriales*, прежде всего – *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus species*, а также неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*) [3, 7]. До 33% патогенов вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра [1, 2], их структура характеризуется разнообразием и большой частотой выделения полирезистентных бактерий [2, 8, 9]. Предметом особого внимания является изучение факторов бактерий, которые могли бы обуславливать развитие ЭП и его фульминантное течение. Tseng и Wu сравнили широкий спектр факторов патогенности штаммов *Escherichia coli*, вызывавших ЭП, и штаммов, ставших причиной острых почечных инфекций без газообразования. Гены вирулентности штаммов кишечной палочки в обеих группах были удивительно похожими, за исключением более частого наличия гена уроспецифичного белка (*usp*) (этот ген был обнаружен у 94% пациентов с ЭП и лишь у 67% пациентов с неэмфизематозным пиелонефритом) и тенденции к более низкой частоте встречаемости гена *papG II* в группе патогенов ЭП [10]. Интересно, что эпидемиологические исследования у взрослых и детей продемонстрировали преимущественное присутствие *papG* в штаммах, вызывающих острый пиелонефрит и рецидивирующие инфекции МВП у женщин [11].

Возбудители ЭП обладают высокой биохимической активностью, способны переходить на смешан-

ную кислотную и спиртовую ферментацию глюкозы, которая сопровождается выделением водорода и углекислого газа. Высокие уровни глюкозы в тканях пациентов с СД обеспечивают газообразующим микроорганизмам благоприятную среду для роста и высокого катаболизма с массивным высвобождением газа. Кроме того, уропатогенные штаммы *E. coli* продуцируют цитотоксический некротизирующий фактор, а некроз пораженных тканей способствует дополнительному образованию некоторого количества метана и аммиака вследствие распада аминокислот [12].

### Клиническая картина и факторы риска неблагоприятного течения

Клиническая картина ЭП во многом соответствует таковой при остром гнойном пиелонефрите [1, 2]. Характерны жалобы на лихорадку с ознобом, боль в поясничной области и/или подреберье, тошноту, рвоту. В случае фульминантного течения может присутствовать развернутая симптоматика дистрибутивного шока и синдрома системного воспалительного ответа. Возможны различные нарушения ментального статуса в диапазоне от легкого оглушения до комы. Причины спутанности сознания у пациентов с ЭП следует анализировать в каждом конкретном случае: интоксикация, неуправляемая гипотензия, декомпенсация СД (гипергликемия, кетоацидоз), воздушная эмболия венозного сегмента кровоснабжения головного мозга. Нарушение ментального статуса является симптомом, определяющим дальнейшую диагностическую и лечебную тактику. В медицинской литературе присутствуют единичные наблюдения

так называемого феномена «газовой эмболии»: среди пациентов с ЭП нативных почек описаны случаи газовой эмболии в легочную артерию с развитием острого легочного сердца, эмболии в сосуды органов малого таза, в верхний сагиттальный и кавернозные синусы [13, 14].

Некоторое время считалось, что для развития ЭП необходимо сочетание трех условий, а именно наличие у пациента СД (особенно трудноконтролируемого), обструкции МВС и возбудителя инфекции, способного продуцировать газ. По мере накопления опубликованных данных стало понятно, что для развития ЭП не обязательно присутствие всех компонентов [15]. Huang et al. выделили четыре ключевых фактора, которые играют определяющую роль в патогенезе ЭП: присутствие газообразующих бактерий, высокий уровень глюкозы в тканях, нарушенная тканевая перфузия и измененный иммунный ответ [12]. Согласно метаанализу Desai et al. (2022 г.), более 80% пациентов с ЭП страдают СД, у 16% диагностирована мочекаменная болезнь, у 20,5% – обструктивная уропатия [3]. Для сравнения: в 80-е гг. прошлого века считалось, что обструкция МВП сопровождает ЭП не менее чем в 40% случаев, особенно при билатеральном поражении или ЭП единственной почки [7]. ЭП нативных почек чаще встречается у женщин (по разным данным, в 1,8–6 раз), предполагается, что за счет особенностей строения мочеполовой системы. Более уязвимой считается левая почка [5, 7, 12]. Интересно, что несмотря на преобладание женщин среди пациентов с ЭП, неблагоприятный исход чаще наблюдается у мужчин (метаанализ Ngo et al., 2022 г.) [4]. К другим факторам риска неблагоприятного исхода ЭП относят признаки развивающегося дистрибутивного шока (нестабильность гемодинамики при поступлении, спутанность сознания, потребность в прессорной поддержке), спутанность сознания при стабильных показателях гемодинамики, лабораторные показатели, свидетельствующие о напряженности системного воспалительного ответа и вторичных расстройств гемостаза и кислотно-основного состояния (исходная тромбоцитопения, гипоальбуминемия, гипонатриемия, гиперлактатемия, метаболический ацидоз), острое почечное повреждение, степень экспансии газа по данным КТ [1, 4, 12, 16, 17].

### Подходы к диагностике

В 1930–1940 гг. появились сообщения о возможности визуализации газа в почках с помощью рентгенографии [15]. В настоящее время основным методом диагностики ЭП является нативная КТ. Метод позволяет не только объективизировать наличие газа, но и оценить степень его распространения. Наиболее известной рентгенологической классификацией ЭП считают классификацию, предложенную в 2000 году Huang и Tseng [12]. В зависимости от наличия газа в

Таблица 1

### Рентгенологическая классификация ЭП (Huang-Tseng, 2000 [12])

### Radiological classification of EPN (Huang-Tseng, 2000 [12])

Класс	Зона обнаружения газа
1	Газ только в чашечно-лоханочной системе
2	Газ в почечной паренхиме почки без выхода за пределы органа
3A	Газ и/или абсцесс с выходом в перинефральное пространство
3B	Газ и/или абсцесс в паранефральном пространстве
4	Двусторонний ЭП или ЭП единственной почки

собирающей системе, почечной паренхиме, пери- и паранефральном пространствах, а также вовлечения в процесс обеих или единственной почки авторы выделили 4 класса ЭП (табл. 1). Напоминаем, что почечная фасция (передний ее листок называется «фасция Герота») окружает почку вместе с прилежащей жировой клетчаткой и подразделяет забрюшинное пространство на *перинефральное* (расположенное кнутри от почечной фасции), и *паранефральное*, (расположенное снаружки от нее) пространство.

Возможности ультразвуковой (УЗ) визуализации газа в почках у пациентов с ЭП ограничены. Основными УЗ-признаками присутствия газа в паренхиме и собирающей системе почки является наличие линейных гиперэхогенных фокусов различного размера с дистальными реверберациями. Именно тип дистальной акустической тени – так называемая «грязная тень» – помогает отличить скопление газа от почечного конкремента. Иногда перемещение гиперэхогенных фокусов газа в собирающей системе почки при изменении положения тела пациента помогает провести дифференциальный диагноз с конкрементами [18]. Важным косвенным признаком присутствия газа в околопочечном пространстве может быть феномен исчезновения визуализации почки (особенно при проведении УЗИ ПТ). Тем не менее следует помнить, что метод обладает низкой чувствительностью в диагностике ЭП, то есть отсутствие УЗ-признаков ЭП не исключает этот диагноз.

### Подходы к лечению

За последние 20 лет подходы к лечению ЭП претерпели существенные изменения. Нефрэктомия как стратегия первого выбора уступила место малоинвазивным вмешательствам, таким как чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС), стентирование мочеточника, дренирование абсцессов на фоне массивной АБТ [1]. Выбор менее агрессивной тактики определяется прежде всего более высокими показателями летальности при проведении экстренной

нефрэктомии. Так, согласно результатам метаанализа Desai et al. (2022 г.) с включением данных 1146 пациентов (период 1980–2020 гг.), при совокупной летальности 12,5%, летальность при проведении экстренной нефрэктомии составила 27% [3].

Выбор эмпирической АБТ представляет собой сложную задачу: необходимо оценить риск инфекции, обусловленной полирезистентными бактериями, факторы неблагоприятного прогноза у конкретного пациента, изменения фармакокинетики лекарственных препаратов при развитии гипоальбуминемии и критического состояния. Рекомендованные ранее цефалоспорины III/IV поколения и фторхинолоны не могут быть назначены эффективно ввиду широкого распространения бактерий порядка *Enterobacteriales* – продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей, в том числе ЭП [8, 9]. Наиболее адекватной опцией стартовой терапии остаются карбапенемы 2-й группы и «новые» ингибитор-защищенные цефалоспорины [19–21].

Попытка алгоритмизации ведения пациентов на основании принадлежности к определенному классу рентгенологической классификации и клинических особенностей ЭП (наличие факторов риска) была предпринята Huang и Tseng в 2000 г. Авторы проанализировали течение и исходы ЭП у 48 пациентов и предложили в качестве факторов риска наличие тромбоцитопении, ОПП, шока и нарушения сознания. Согласно данному алгоритму, пациентам 1-го или 2-го класса показаны АБТ и проведение ЧПНС. Пациентам 3-го или 4-го класса при наличии одного фактора риска также показаны АБТ и проведение ЧПНС, при наличии двух и более факторов риска следует рассмотреть вопрос о проведении нефрэктомии [12]. Представленный алгоритм нашел широкое применение в клинической практике, однако, с нашей точки зрения, в части факторов риска данный подход нуждается в уточнении в свете изменившихся за 25 лет с момента публикации статьи Huang и Tseng представлений современной реаниматологии. К настоящему моменту выбор оптимальной лечебной стратегии ЭП является предметом обсуждения.

### Эмфизематозный пиелонефрит почечного трансплантата

За период с конца 70-х годов по настоящее время в англоязычном сегменте медицинской литературы нам удалось найти 38 случаев развития ЭП ПТ [22–58]. Особенности течения ЭП у реципиентов ПТ по результатам анализа литературных данных, включая текущее наблюдение, представлены в табл. 2.

Согласно результатам анализа источников, представленных в таблице, совокупная летальность составила 28%. Среди реципиентов ПТ преобладали

мужчины (59%), возраст варьировал от 12 до 76 лет, средний возраст –  $51 \pm 14$  лет. Среди пациентов летального исхода отмечалось явное преобладание мужчин – 9 (82%), в группе выживших их количество составило 14 (50%). Средний возраст выживших пациентов и пациентов с летальным исходом статистически значимо не отличался  $49 \pm 15$  vs  $56 \pm 12$  ( $p = 0,17$ ). В 82% случаев пациенты страдали СД, ПТСД развился у 9 (23%). Частыми были указания на недостижение целевых показателей гликемии и гликированного гемоглобина. Важным анамнестическим фактором риска развития ЭП ПТ было наличие рецидивирующих инфекций МВС (в 35% случаев). Крайне редко, в отличие от популяции пациентов с ЭП нативных почек, ЭП ПТ сопровождался обструктивной уропатией. Единичные сообщения связывали развитие ЭП ПТ с урологическими или ангиографическими вмешательствами, проведенными незадолго до дебюта заболевания, особенно у пациентов в группе без СД. В частности, Althaf et al. [47] описали ЭП у пациента после трансуретральной резекции предстательной железы, Boltan et al. считают, что катетеризация мочевого пузыря стала ятрогенной причиной развития ЭП [38]. Salehipour et al. сообщили о проведении стентирования почечной артерии трансплантата у лихорадящей пациентки, что привело к стремительному развитию ЭП и потере ПТ [41]. Интересное наблюдение представили испанские коллеги: через 3 недели после проведения эмболизации почечной артерии нефункционирующего ПТ был диагностирован ЭП ПТ [35].

Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на лихорадку (76%), боли в животе (58%) (в большинстве случаев в проекции трансплантата, реже – напряжение в области ПТ или боль диффузного характера), спутанность сознания (30%), отсутствие мочи или резкое уменьшение ее количества (28%), тошноту или рвоту (20%). В единичных случаях отмечались диарея или запор. Описан случай одновременного развития ЭП в ПТ и обеих нативных почках [58]. В трех наблюдениях описаны ЭП нефункционирующих ПТ [35, 51, 53], что подчеркивает необходимость проведения дифференциальной диагностики между синдромом непереносимости нефункционирующего ПТ и воспалительным процессом в ПТ, поскольку клиническая картина может быть схожа [59]. Отсутствие достаточного количества лабораторных данных не позволяет полноценно оценить уровень системного воспалительного ответа, однако у большинства пациентов наблюдался лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом.

У 33 пациентов из 39 присутствовали данные о возбудителе. У 20 пациентов (60,6%) в культуре мочи и/или крови была обнаружена *E. coli* (в двух случаях в сочетании с *K. pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*), у 7 (21,2%) – *K. pneumoniae*.

Таблица 2

Публикации клинических наблюдений эмфизематозного пиелонефрита (1977–2024 гг.)

Publications of clinical cases of emphysematous pyelonephritis in renal allografts

Автор, год публикации	Возраст, пол	СД	Не-контр. гликемия	Рецидив. ИМВС	Клиника при поступлении	Возбудитель	Распространение газа при поступлении	Лечение	Исход
Parameswaran et Feest, 1977 [22]	53, ж	да (ПТСД)	н/д	нет	субфебрилитет, боль в области ПТ, ОПП, спутанность	<i>Proteus spp.</i>	ПТ	ТЭ + АБТ	жива
Brenbridge et al., 1979 [23]	33, м	да (ПТСД)	н/д	нет	субфебрилитет, боль в области ПТ, ОПП	<i>E. coli</i>	ПТ + перинефрально	ТЭ + АБТ	жив
Balsara et al., 1985 [18]	32, м	нет	–	нет	лихорадка, спутанность	<i>E. coli</i>	ПТ + ЧЛС	ЧПНС + АБТ	жив
Potter et al., 1985 [24]	31, ж	да	н/д	да	лихорадка, боль в области ПТ, ОПП	<i>E. coli</i>	ПТ + перинефрально	ТЭ + АБТ	жива
O'Donnell et al., 1985 [25]	27, м	да	н/д	н/д	лихорадка, напряжение области ПТ	<i>Enterobacter spp.</i>	ПТ + перинефрально	АБТ	жив
Glen et al., 1989 [26]	66, ж	да	н/д	н/д	лихорадка, спутанность	<i>E. coli</i>	н/д	ЧПНС + АБТ	жива
Kalra et al., 1993 [27]	35, м	нет	–	н/д	дизурия	<i>K. pneumoniae</i>	н/д	ТЭ + АБТ	летал.
Akalin et al., 1996 [28]	62, м	да	н/д	н/д	дизурия, спутанность	<i>K. pneumoniae</i>	ЧЛС	АБТ	жив
Cheng et al., 2001 [29]	55, м	да (ПТСД)	нет	нет	лихорадка, боль в области ПТ	<i>E. coli</i>	ПТ	ЧПНС + АБТ	жив
Iqubal et al., 2004 [30]	39, ж	да (ПТСД)	нет	да	лихорадка, боль в животе, ОПП, спутанность	<i>E. coli</i>	ПТ + перинефрально	ЧПНС + АБТ	жива
Ishigami et al., 2004 [31]	67, ж	да (ПТСД)	нет	нет	субфебрилитет, боль в области ПТ	Не обнаружен	ЧЛС	ТЭ + АБТ	жива
Al-Makadma et Al-Akash, 2005 [32]	12, м	нет	–	да	лихорадка, рвота, боль в животе, напряжение в области ПТ, ОПП	<i>E. coli</i>	ЧЛС	АБТ	жив
Fujita et al., 2005 [33]	49, ж	да	да	нет	лихорадка, боль в области ПТ, гематурия, ОПП, спутанность	<i>Salmonella spp. + Enterobacter spp.</i>	ПТ + перинефрально	ТЭ + АБТ	жива
Arai et al., 2006 [34]	61, м	да	н/д	н/д	боль в животе, ОПП, спутанность	<i>E. coli</i>	ПТ + перинефрально	ТЭ + АБТ	летал.
Ortiz et al., 2007 [35]	40, м	нет	–	нет	лихорадка, боль в животе	<i>Bacteroides capillosus</i>	ПТ + ЧЛС	ТЭ + АБТ	жив
Chuang et al., 2007 [36]	51, м	да (ПТСД)	да	нет	лихорадка, боль в животе	<i>E. coli</i>	ЧЛС	ЧПНС + АБТ	жив
Baliga et al., 2007 [37]	52, ж	да	нет	да	лихорадка, боль в области ПТ, рвота, ОПП, спутанность	<i>E. coli</i>	ПТ	АБТ	жива
Boltan et al., 2008 [38]	76, м	да	да	нет	лихорадка, ОПП	<i>K. pneumoniae</i>	ПТ + перинефрально	ЧПНС + ТЭ + АБТ	жив
Debnath et al., 2009 [39]	52, ж	да	н/д	да	лихорадка, боль в животе, ОПП	н/д	ПТ	АБТ	жива
Schmidt et al., 2009 [40]	55, м	да	н/д	нет	лихорадка, боль в животе, ОПП	<i>E. coli</i>	ПТ + перинефрально	ТЭ + АБТ	жив
Salehipour et al., 2010 [41]	23, ж	нет	–	нет	лихорадка, тошнота, рвота, гематурия, боль в области ПТ, ОПП	н/д	ПТ + перинефрально	ТЭ + АБТ	жива

Автор, год публикации	Возраст, пол	СД	Не-контр. гликемия	Рецидив. ИМВС	Клиника при поступлении	Возбудитель	Распространение газа при поступлении	Лечение	Исход
Al-Geizawi et al., 2010 [42]	58, ж	да	да	нет	лихорадка, тошнота, рвота, ОПП, спутанность	<i>K. pneumoniae</i>	ПТ	ЧПНС + АБТ	жива
Alexander et al., 2012 [43]	51, ж	да (ПТСД)	нет	да	лихорадка, боль в животе, рвота, ОПП, спутанность	<i>K. pneumoniae</i>	ПТ + перинефрально	ЧПНС + АБТ	жива
Tsai et al., 2012 [44]	46, м	да	н/д	нет	лихорадка, боль при пальпации ПТ	<i>E. coli</i>	ПТ	АБТ	летал.
Agreda Castaneda et al., 2014 [45]	74, ж	да	да	нет	лихорадка, ОПП	<i>E. coli</i>	ПТ	ТЭ + АБТ	жива
Tienza et al., 2014 [46]	53, м	да	да	да	субфебрилитет, слабость, ОПП	<i>S. epidermidis</i> + <i>E. coli</i>	ПТ + ЧЛС	ЧПНС + АБТ	жив
Althaf et al., 2014 [47]	71, м	нет	–	да	лихорадка, боль в животе, рвота, ОПП, спутанность	<i>E. coli</i>	ПТ + перинефрально	АБТ	летал.
Narcisse et al., 2016 [48]	62, ж	да (ПТСД)	нет	нет	лихорадка, боль в животе, диарея, ОПП	<i>K. pneumoniae</i>	ПТ	ТЭ + АБТ	жива
Alhajjaj et Pasha, 2016 [49]	71, м	да	н/д	н/д	одышка, запор, рвота, напряжение в области ПТ, ОПП	н/д	ПТ + перинефрально	АБТ	летал.
Oliveira et al., 2016 [50]	58, м	да	н/д	да	лихорадка, слабость	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	ПТ + перинефрально	ЧПНС + ТЭ + АБТ	летал.
Bansal et al., 2016 [51]	60, м	да	да	нет	лихорадка, боль в животе	<i>Bacteroides</i>	ПТ	ТЭ + АБТ	летал.
Crouter et al., 2017 [52]	61, м	да	да	нет	лихорадка, одышка, ОПП, спутанность	н/д	ПТ	АБТ	жив
Rajaian et al., 2019 [53]	44, м	да	да	да	лихорадка, напряжение в области ПТ	<i>E. coli</i>	2 ПТ + перинефрально	ТЭ + АБТ	жив
Ambinder et al., 2021 [54]	51, м	нет	–	нет	лихорадка, слабость, ОПП	н/д	ПТ	ЧПНС + ТЭ + АБТ	летал.
Cases-Corona et al., 2022 [55]	53, м	да	нет	да	н/д	<i>Candida glabrata</i>	н/д	ТЭ + АБТ	жив
Abu Jawdeh et al., 2022 [56]	49, ж	да	да	да	нормотермия, боль в животе, ОПП, спутанность	<i>E. coli</i>	ПТ + перинефрально	ТЭ + АБТ	жива
Hassanein et al., 2022 [57]	51, ж	да	н/д	нет	стертая	<i>K. pneumoniae</i>	ПТ	ТЭ + АБТ	летал.
Chipra et al., 2022 [58]	71, м	да	да	да	на ИВЛ из другого медузрения	<i>E. coli</i>	ПТ + перинефрально	АБТ	летал.
Трушкин и соавт., 2024	46, ж	да (ПТСД)	да	да	лихорадка, боль в области ПТ, ОПП	<i>E. coli</i>	ЧЛС	ЧПНС + ТЭ + АБТ	летал.

*Примечание.* СД – сахарный диабет; ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет; рецидив. ИМВС – рецидивирующая инфекция мочевыводящей системы в анамнезе; ОПП – острое почечное повреждение; ПТ – почечный трансплантат; ЧЛС – чашечно-лоханочная система; ЧПНС – чрескожная пункционная нефростомия; АБТ – антибиотикотерапия, ТЭ – трансплантатэктомия.

*Note.* СД – diabetes mellitus; ПТСД – post-transplant diabetes mellitus; рецидив. ИМВС – recurrent urinary tract infections; ОПП – acute kidney injury; ПТ – kidney transplant; ЧЛС – renal collecting system; ЧПНС – percutaneous drain; АБТ – antibiotic therapy, ТЭ – transplantectomy.

В остальных случаях были выделены: *Bacteroides* (2), *Enterobacter* (1), *Salmonella* + *Enterobacter* (1), *Proteus* (1), *Candida glabrata* (1).

Несомненным фактором риска ЭП у реципиентов ПТ является ИСТ. Диапазон времени от проведения АТП до развития ЭП (то есть продолжительность ИСТ) варьировал от 2 недель до 11 лет. Влияют ли длительность приема иммуносупрессивных препаратов и конкретные схемы ИСТ на частоту ЭП ПТ, неизвестно. Интересно недавнее сообщение о тяжелом грибковом ЭП, потребовавшем проведения трансплантатаэктомии, который развился через неделю после начала приема эмпаглифлозина, по-видимому, на фоне медикаментозно обусловленной глюкозурии [55].

У большинства пациентов (26; 67%) имелись данные о развитии ОПП, в том числе и в нашем случае. Развитие олиго/анурии вследствие ОПП в дебюте ЭП ПТ типично для реципиентов ПТ, поскольку инфекционный процесс поражает единственную почку. Очевидно, что ОПП при ЭП нативных почек встречается значительно реже, как правило, в случаях билатерального поражения или ЭП единственной почки.

Отсутствие необходимых данных в анализируемых наблюдениях не позволяет судить о влиянии ИМТ на течение и прогноз ЭП у реципиентов ПТ. Наша пациентка страдала морбидным ожирением, что как минимум создавало объективные сложности в соблюдении личной гигиены.

Вопросы инструментальной диагностики ЭП ПТ требуют отдельного обсуждения. Следует подчеркнуть, что в 7 случаях имеется указание на то, что УЗИ ПТ выявило или заподозрило наличие газа в паренхиме или собирательной системе ПТ. Однако основным методом диагностики ЭП ПТ являлась КТ. По мере увеличения количества наблюдений ЭП у реципиентов ПТ стало очевидно, что рентгенологическая классификация Huang и Tseng имеет ряд ограничений. Во-первых, она автоматически приравнивает ЭП в ПТ к 4-му классу, поскольку процесс всегда развивается в единственной почке. Во-вторых, разделение на пери- и паранефральное пространство возможно только при наличии почечной фасции при забрюшинном расположении нативных почек. Отсутствие же фасции Герота в месте трансплантации способствует более быстрому распространению гнойно-деструктивного процесса в брюшной полости у пациентов с ЭП ПТ. В 2010 г. Al-Geizawi et al. предложили классификацию, которая учитывает особенности ПТ и включает в себя оценку объема распространения газа в аллографте по данным КТ и некоторые клинические характеристики пациентов [42] (табл. 3).

По мнению авторов, КТ-диагностика способствует раннему выявлению и мониторингованию заболевания. Принадлежность к 1-й и 2-й стадии

Таблица 3

**Стадии эмфизематозного пиелонефрита почечного трансплантата (Al-Geizawi, 2010 [42])**

**EPN stages in renal allografts (Al-Geizawi, 2010 [42])**

1-я стадия	Наличие газа в собирательной системе
2-я стадия	Газ занимает <50% паренхимы ПТ, минимальная распространенность газа в окружающих тканях. Быстрая стабилизация септического состояния
3-я стадия	Газ занимает >50% паренхимы ПТ или широкое распространение газа в перинефральном пространстве или развитие синдрома полиорганной недостаточности, прогрессирование сепсиса, развитие рефрактерного шока

обосновывает преимущественное применение малоинвазивных нефронсохраняющих хирургических вмешательств, которые становятся альтернативой экстренной нефрэктомии, 3-я стадия предполагает более агрессивную хирургическую тактику ведения пациентов [42]. Для лучшей визуализации истинного распространения газа как в паренхиме аллографта, так и за его пределами, Schmidt et al. рекомендуют применять режим «легочного окна» [40].

Тем не менее анализ исходов ЭП ПТ в опубликованных наблюдениях и собственного клинического случая демонстрирует, что принадлежность пациента к той или иной стадии классификации Al-Geizawi et al. не определяет исход заболевания. Так, рентгенологические данные нашей пациентки соответствовали 1-й стадии – самой прогностически благоприятной, по мнению авторов классификации. Кроме того, рядом исследователей отмечается отягощенный коморбидный фон пациентов летального исхода: острый инфаркт миокарда у пациента с тяжелым митральным пороком сердца [51], внезапная сердечная смерть [49], фульминантный гепатит [34], присоединение ЭП у пациента с COVID-19, осложненной криптококковой инфекцией [58]). Актуализация тяжелой сопутствующей патологии на фоне ЭП ПТ могла сыграть ключевую роль в наступлении летального исхода независимо от конкретной рентгенологической стадии патологического процесса.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ литературных данных и собственный клинический опыт позволяют сформулировать ряд практических соображений, способствующих структурированному подходу к тактике ведения пациентов с ЭП ПТ.

1. Оптимальный алгоритм ведения пациентов с ЭП ПТ в настоящее время не разработан ввиду малого количества опубликованных данных.

2. Наличие исходного СД и фоновой ИСТ создают высокую априорную вероятность генерализации инфекционного процесса с развитием ССВО, полиорганной недостаточности и дистрибутивного шока.
3. Присутствие газа, независимо от его распространения согласно классификации Al-Geizawi et al., является прогностически неблагоприятным событием как в плане выживаемости ПТ, так и в отношении осложненного клинического течения заболевания в целом.
4. Пациенты с ЭП ПТ должны быть маршрутизированы в ОРИТ независимо от исходных параметров гемодинамики, почечной функции и кислотно-основного состояния для старта комплексной интенсивной терапии с учетом коморбидного фона.
5. Объем и последовательность хирургических вмешательств (ЧПНС и трансплантатаэктомия) должны быть строго персонализированы на уровне междисциплинарного взаимодействия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wu SY, Yang SS, Chang SJ, Hsu CK. Emphysematous pyelonephritis: classification, management, and prognosis. *Tzu Chi Med J.* 2022; 34 (3): 297–302. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_257\_21. PMID: 35912050; PMCID: PMC9333110.
2. Новинский АА, Зинухов АФ. Эмфизематозный пиелонефрит: эпидемиология, современные подходы к диагностике и лечению. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020; 13 (5): 100–105. Novinsky AA, Zinukhov AF. Emphysematous pyelonephritis: epidemiology, modern approaches to diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Urology.* 2020; 13 (5): 100–105. [In Russ, English abstract]. doi: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-100-105.
3. Desai R, Batura D. A systematic review and meta-analysis of risk factors and treatment choices in emphysematous pyelonephritis. *Int Urol Nephrol.* 2022; 54 (4): 717–736. doi: 10.1007/s11255-022-03131-6. PMID: 35103928.
4. Ngo XT, Nguyen TT, Dobbs RW, Thai MS, Vu DH, Dinh LQV et al. Prevalence and Risk Factors of Mortality in Emphysematous Pyelonephritis Patients: A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2022; 46 (10): 2377–2388. doi: 10.1007/s00268-022-06647-1.
5. Kelly HA, MacCallum WG. Pneumaturia. *JAMA.* 1898; XXXI (8): 375–381. doi:10.1001/jama.1898.92450080001001.
6. Schultz EH Jr, Klorfein EH. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol.* 1962; 87: 762–766. doi: 10.1016/S0022-5347(17)65043-2. PMID: 13909504.
7. Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, Heiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol.* 1984; 131 (2): 203–208. doi: 10.1016/s0022-5347(17)50309-2.
8. Палагин ИС, Сухорукова МВ, Дехнич АВ, Эдельштейн МВ, Перепанова ТС, Козлов РС и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (2): 134–146. Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, Edelstein MV, Perepanova TS, Kozlov RS et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019; 21 (2): 134–146. [In Russ, English abstract]. doi: 10.36488/cmac.2019.2.134-146.
9. Кузьменков АЮ, Виноградова АГ, Трушин ИВ, Эдельштейн МВ, Авраменко АА, Дехнич АВ и др. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021; 23 (2): 198–204. Kuzmenkov AYU, Vinogradova AG, Trushin IV, Edelstein MV, Avramenko AA, Dekhnich AV, Kozlov RS et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2021; 23 (2): 198–204. [In Russ, English abstract]. doi: 10.36488/cmac.2021.2.198-204.
10. Tseng CC, Wu JJ, Wang MC, Hor LI, Ko YH, Huang JJ. Host and bacterial virulence factors predisposing to emphysematous pyelonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46 (3): 432–439. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.019. PMID: 16129204.
11. Norinder BS, Lüthje P, Yadav M, Kadas L, Fang H, Nord CE, Brauner A. Cellulose and PapG are important for Escherichia coli causing recurrent urinary tract infection in women. *Infection.* 2011; 39 (6): 571–74. doi: 10.1007/s15010-011-0199-0. PMID: 22002732.
12. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (6): 797–805. doi: 10.1001/archinte.160.6.797. PMID: 10737279.
13. Darsan SL, Pillai BS, Krishnamoorthy H. A rare neurological presentation of emphysematous pyelonephritis. *Indian J Urol.* 2022; 38 (4): 315–316. doi: 10.4103/iju.iju\_145\_22. PMID: 36568452.
14. Razazi K, Luciani A, de Prost N, Mekontso Dessap A. Multiple gas emboli complicating an emphysematous pyelonephritis. *IDCases.* 2018; 12: 64–65. doi: 10.1016/j.idcr.2018.03.005. PMID: 29942752.
15. Gillies CL, Flocks R. Spontaneous renal and perirenal emphysema. Report of a case in a diabetic from Escherichia coli infection. *Amer J Roentgen.* 1941; 46 (2): 173–174.
16. Arrambide-Herrera JG, Robles-Torres JI, Ocaña-Munguía MA, Romero-Mata R, Gutiérrez-González A, Gómez-Guerra LS. Predictive factors for mortality and intensive care unit admission in patients with emphysematous pyelonephritis: 5-year experience in a

- tertiary care hospital. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2022; 46 (2): 98–105. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuroe.2021.01.010. PMID: 35120854.
17. Lu YC, Chiang BJ, Pong YH, Huang KH, Hsueh PR, Huang CY et al. Predictors of failure of conservative treatment among patients with emphysematous pyelonephritis. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 418. doi: 10.1186/1471-2334-14-418. PMID: 25074590.
  18. Balsara VJ, Raval B, Maklad NF. Emphysematous pyelonephritis in a renal transplant: sonographic and computed tomographic features. *J Ultrasound Med*. 1985; 4 (2): 97–99. doi: 10.7863/jum.1985.4.2.97. PMID: 3882994.
  19. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M et al. MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320 (10): 984–994. doi: 10.1001/jama.2018.12163. doi: 10.1001/jama.2019.6706. PMID: 30208454.
  20. Lu YC, Hong JH, Chiang BJ, Pong YH, Hsueh PR, Huang CY et al. Recommended Initial Antimicrobial Therapy for Emphysematous Pyelonephritis: 51 Cases and 14-Year-Experience of a Tertiary Referral Center. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (21): e3573. doi: 10.1097/MD.0000000000003573. PMID: 27227920.
  21. Hsueh PR, Lau YJ, Ko WC, Liu CY, Huang CT, Yen MY et al. Consensus statement on the role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44 (2): 79–82. doi: 10.1016/j.jmii.2011.01.015. PMID: 21439507.
  22. Parameswaran R, Feest T. Gas nephrogram: an unusual complication of renal transplantation. *Br J Radiol*. 1977; 50 (594): 438–440. doi: 10.1259/0007-1285-50-594-438. PMID: 326327.
  23. Brenbridge AN, Buschi AJ, Cochrane JA, Lees RF. Renal emphysema of the transplanted kidney: sonographic appearance. *AJR Am J Roentgenol*. 1979; 132 (4): 656–658. doi: 10.2214/ajr.132.4.656. PMID: 106703.
  24. Potter JL, Sullivan BM, Flournoy JG, Gerza C. Emphysema in the renal allograft. *Radiology*. 1985; 155 (1): 51–52. doi: 10.1148/radiology.155.1.3883423. PMID: 3883423.
  25. O'Donnell D, Rumbak M, Anderson J. Emphysematous pyelonephritis in a transplanted kidney. *Clin Nephrol*. 1986; 25 (1): 52–53. PMID: 3514013.
  26. Glen D, Bayliss AP, Robertson EM. Percutaneous drainage in emphysematous pyelonephritis. *Clin Radiol*. 1989; 40 (4): 434. doi: 10.1016/s0009-9260(89)80155-2. PMID: 2667850.
  27. Kalra OP, Malik N, Minz M, Gupta KL, Sakhuja V, Chugh KS. Emphysematous pyelonephritis and cystitis in a renal transplant recipient – computed tomographic appearance. *Int J Artif Organs*. 1993; 16 (1): 41–44. PMID: 8458671.
  28. Akalin E, Hyde C, Schmitt G, Kaufman J, Hamburger RJ. Emphysematous cystitis and pyelitis in a diabetic renal transplant recipient. *Transplantation*. 1996; 62 (7): 1024–1026. doi: 10.1097/00007890-199610150-00023. PMID: 8878399.
  29. Cheng YT, Wang HP, Hsieh HH. Emphysematous pyelonephritis in a renal allograft: successful treatment with percutaneous drainage and nephrostomy. *Clin Transplant*. 2001; 15 (5): 364–367. doi: 10.1034/j.1399-0012.2001.150511.x. PMID: 11678965.
  30. Iqbal M, John GT, Gopalakrishnan G, Jacob CK. Abdominal gas is not always bowel associated: lessons from an allograft recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (2): 503–504. doi: 10.1093/ndt/gfg465. PMID: 14736985.
  31. Ishigami K, Olsen KM, Hammet BK, Katz DA, Wu YM. Intravascular gas in the transplanted kidney: a sign of extensive graft necrosis. *Emerg Radiol*. 2004; 10 (5): 279–281. doi: 10.1007/s10140-004-0334-7. PMID: 15290479.
  32. Al-Makadma AS, Al-Akash SI. An unusual case of pyelonephritis in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2005; 9 (2): 258–560. doi: 10.1111/j.1399-3046.2004.00276.x. PMID: 15787804.
  33. Fujita S, Watanabe J, Reed AI, Hemming AW, Solis D, Netzel TC et al. Case of emphysematous pyelonephritis in a renal allograft. *Clin Transplant*. 2005; 19 (4): 559–562. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00264.x.
  34. Arai S, Makino T, Okugi H, Hasumi M, Shibata Y, Hatori M et al. A case of emphysematous pyelonephritis in a renal allograft. *Transplantation*. 2006; 81 (2): 296–297. doi: 10.1097/01.tp.0000191623.83885.ee. PMID: 16436977.
  35. Ortiz A, Petkov V, Urbano J, Contreras J, Alexandru S, Garcia-Pérez A et al. Emphysematous pyelonephritis in dialysis patient after embolization of failed allograft. *Urology*. 2007; 70 (2): 372.e17–372.e19. doi: 10.1016/j.urology.2007.04.044. PMID: 17826516.
  36. Chuang YW, Chen CH, Cheng CH, Hung SW, Yu TM, Wu MJ et al. Severe emphysematous pyelonephritis in a renal allograft: successful treatment with percutaneous drainage and antibiotics. *Clin Nephrol*. 2007; 68 (1): 42–46. doi: 10.5414/cnp68042. PMID: 17703835.
  37. Baliga KV, Narula AS, Sharma A, Khanduja R, Manrai M, Debnath J et al. Successful medical treatment of emphysematous pyelonephritis in a renal allograft recipient. *Ren Fail*. 2007; 29 (6): 755–658. doi: 10.1080/08860220701460434. PMID: 17763174.
  38. Boltan LE, Randall H, Barri YM. Iatrogenic emphysematous pyelonephritis in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2008; 10 (6): 409–412. doi: 10.1111/j.1399-3062.2008.00319.x. PMID: 18507751.
  39. Debnath J, Baliga KV, George RA, Satija L, Khanduja R, Vaidya A et al. Temporal evolution of emphysematous pyelonephritis in a renal allograft: imaging findings. *Emerg Radiol*. 2009; 16 (3): 231–233. doi: 10.1007/s10140-008-0728-z. PMID: 18473150.
  40. Schmidt S, Foert E, Zidek W, van der Giet M, Westhoff TH. Emphysematous pyelonephritis in a kidney allograft. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53 (5): 895–897. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.032. PMID: 19344987.
  41. Salehipour M, Roozbeh J, Rasekhi AR, Afrasiabi MA, Rezaee H, Izadpanah K et al. Emphysematous pyelo-

- nephritis in a transplant kidney. *Int J Organ Transplant Med.* 2010; 1 (1): 49–51. PMID: 25013564.
42. Al-Geizawi SM, Farney AC, Rogers J, Assimios D, Requarth JA, Doares W et al. Renal allograft failure due to emphysematous pyelonephritis: successful non-operative management and proposed new classification scheme based on literature review. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12 (6): 543–250. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00538.x. PMID: 20825591
  43. Alexander S, Varughese S, David VG, Kodgire SV, Mukha RP, Kekre NS et al. Extensive emphysematous pyelonephritis in a renal allograft treated conservatively: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14 (6): E150–E155. doi: 10.1111/tid.12016. PMID: 23025565.
  44. Tsai YF, Wu CC, Lin AC. Emphysematous pyelonephritis in a renal allograft. *J Emerg Med.* 2012; 43 (6): e485–e486. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.06.048. PMID: 22070875.
  45. Agreda Castañeda F, Lorente D, Trilla Herrera E, Gasanz Serrano C, Servian Vives P, Iztueta Saavedra I et al. Extensive emphysematous pyelonephritis in a renal allograft: case report and review of literature. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16 (4): 642–647. doi: 10.1111/tid.12246. PMID: 24984587.
  46. Tienza A, Hevia M, Merino I, Velis JM, Algarra R, Pascual JI et al. Case of emphysematous pyelonephritis in kidney allograft: Conservative treatment. *Can Urol Assoc J.* 2014; 8 (3–4): E256–E259. doi: 10.5489/cuaj.1555. PMID: 24839494.
  47. Althaf MM, Abdelsalam MS, Rashwan M, Nadri Q. Emphysematous pyelonephritis and cystitis in a renal transplant recipient. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014: bcr2014205589. doi: 10.1136/bcr-2014-205589. PMID: 25320257.
  48. Narcisse D, Agarwal M, Hancock M, Wells D, Sands C. A rare case of emphysematous pyelonephritis in a renal transplant patient. *Ther Adv Infect Dis.* 2016; 3 (6): 141–144. doi: 10.1177/2049936116678122. PMID: 28386406.
  49. Alhajjaj FS, Pasha F. Emphysematous Pyelonephritis in Renal Allograft – a case report. *Int J Health Sci (Qasim).* 2016; 10 (2): 311–313. PMID: 27103911.
  50. Oliveira CC, Garcia PD, Viero RM. Emphysematous pyelonephritis in a transplanted kidney. *Autops Case Rep.* 2016; 6 (4): 41–47. doi: 10.4322/acr.2016.051. PMID: 28210573.
  51. Bansal RK, Lambe S, Kapoor A. Emphysematous pyelonephritis in failed renal allograft: Case report and review of literature. *Urol Ann.* 2016; 8 (1): 111–113. doi: 10.4103/0974-7796.171500. PMID: 26834417.
  52. Crouter AJ, Abraham MK, Wilkerson RG. Emphysematous pyelonephritis in a renal allograft. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (3): 520.e1–520.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.043. PMID: 27717721.
  53. Rajaian S, Pragatheeswarane M, Krishnamurthy K, Murugasen L. Bilateral graft emphysematous pyelonephritis. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (6): e231051. doi: 10.1136/bcr-2019-231051. PMID: 31227572.
  54. Ambinder D, Saji A, Bassily D, Wong V, John D, Wong NC. Evolving case of emphysematous pyelonephritis in a second renal allograft. *Urol Case Rep.* 2021; 38: 101663. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101663. PMID: 33981584.
  55. Cases-Corona C, Shabaka A, Gonzalez-Lopez A, Martin-Segarra O, Moreno de la Higuera MA, Lucena R et al. Fulminant Emphysematous Pyelonephritis by Candida glabrata in a Kidney Allograft. *Nephron.* 2020; 144 (6): 304–309. doi: 10.1159/000507259. PMID: 32344404.
  56. Abu Jawdeh BG, Nguyen MC, Ryan MS, Vikram HR. Case report: Emphysematous pyelonephritis associated with kidney allograft abscess formation. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 1066512. doi: 10.3389/fmed.2022.1066512. PMID: 36619614.
  57. Hassanein M, Aleter O, Stephany BR, Eltemamy M, Augustine JJ. Emphysematous pyelonephritis in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24 (2): e13807. doi: 10.1111/tid.13807. PMID: 35148025.
  58. Chippa V, Chenna S, Gujarathi R. Emphysematous Pyelonephritis Involving Native Kidneys and a Transplanted Kidney. *Cureus.* 2022; 14 (9): e29024. doi: 10.7759/cureus.29024. PMID: 36237790.
  59. Белавина НИ, Трушкин РН, Артюхина ЛЮ, Иванова ЕС, Столяревич ЕС, Манченко ОВ и др. Роль ультразвукового исследования нефункционирующего почечного трансплантата в структуре обследования пациентов с синдромом непереносимости аллографта. Серия клинических наблюдений. *Нефрология и диализ.* 2023; 25 (3): 401–412. Belavina NI, Trushkin RN, Artyukhina LYu, Ivanova ES, Stolyarevich ES, Manchenko OV et al. Ultrasound examination of failed renal transplant in patients with graft intolerance syndrome. Case series. *Nephrology and Dialysis.* 2023; 25 (3): 401–412. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-401-412.

Статья поступила в редакцию 16.08.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 16.08.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-90-99

# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ В ОДНОМ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ЦЕНТРЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ, ВЫВОДЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

М.Ш. Хубутия<sup>1-3</sup>, И.В. Дмитриев<sup>1, 4</sup>, А.Г. Балкаров<sup>1, 3, 4</sup>, Ю.А. Анисимов<sup>1, 2</sup>,  
Н.В. Шмарина<sup>1, 4</sup>, Н.В. Загородникова<sup>1</sup>, Н.В. Боровкова<sup>1, 4</sup>, М.Г. Минина<sup>5</sup>,  
Д.В. Лосьяков<sup>1</sup>, В.О. Александрова<sup>1</sup>, В.В. Смирнова<sup>1</sup>, А.У. Рустамбек<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Трансплантация почки остается лучшим методом лечения пациентов с хронической болезнью почек 4–5-й стадии, который способствует достижению наибольшей продолжительности и качества жизни, а также уровня медико-социальной реабилитации. В статье представлены результаты анализа исходов трансплантации почки, выполненных в период с 2019-го по 2023 г. **Материалы и методы.** В период с 01.01.2019 г. по 31.12.2023 г. выполнили 1106 трансплантаций почек от посмертных доноров. Среди реципиентов было 664 мужчины (60%) и 442 женщины (40%), медиана возраста составила 45 (37–54) лет. Доноры были представлены в основном мужчинами (n = 706, 63,8%), медиана возраста доноров составила 50 (43–57) лет. Индукционную иммуносупрессивную терапию моноклональными антителами назначали 859 реципиентам (77,7%), поликлональными антителами – 122 реципиентам (11%), индукцию без использования антител – 125 реципиентам (11,3%). Трехкомпонентная базисная ИСТ была представлена сочетанием ингибиторов кальциневрина, антимагнетоболитов и глюкокортикостероидов. Из ингибиторов кальциневрина чаще применяли такролимус (n = 961, 86,9%), реже – циклоспорин (n = 145, 13,1%). В качестве второго компонента у большинства реципиентов применяли препараты микофеноловой кислоты (n = 1041, 94,1%), реже – эверолимус (n = 54, 4,9%) и азатиоприн (n = 11, 1%). **Результаты.** Первичную начальную функцию почечного трансплантата отметили у 714 пациентов (64,6%), отсроченную – у 392 реципиентов (35,4%). Общая частота хирургических осложнений составила 11,6% (n = 130), иммунологических – 9,9% (n = 109). На момент выписки из стационара у 768 реципиентов (69,4%) отметили удовлетворительную функцию ПАТ; 276 реципиентов (25%) были выписаны с дисфункцией трансплантата; медиана креатинина сыворотки крови и мочевины крови составила 158 (120–204) мкмоль/л и 11 (8–16) ммоль/л соответственно. 26 реципиентов (2,4%) были выписаны для продолжения заместительной почечной терапии; 28 реципиентам (2,6%) выполнили госпитальное удаление трансплантата. На госпитальном этапе умерли 12 пациентов. Суммарная не цензурированная по смерти госпитальная выживаемость почечного трансплантата составила 97,5% (n = 1078), реципиентов – 98,9% (n = 1094). **Заключение.** Трансплантация почки представляет собой эффективный и безопасный способ трансплантационного лечения пациентов с хронической болезнью почек 4–5-й стадии. Полученные нами результаты трансплантации почки соответствуют показателям авторитетных мировых трансплантационных центров.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, хирургические осложнения после трансплантации почки, иммунологические осложнения, острое отторжение трансплантата почки, выживаемость трансплантата почки, выживаемость реципиентов.

**Для корреспонденции:** Дмитриев Илья Викторович. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухареvская площадь, д. 3. Тел. (495) 625-08-53. E-mail: dmitrieviv@sklif.mos.ru

**Corresponding author:** Ilya Dmitriev. Address: 3, Bolshaya Sukharevskaya Ploshad, Moscow, 129090, Russian Federation. Phone: (495) 625-08-53. E-mail: dmitrieviv@sklif.mos.ru

# SINGLE-CENTER EXPERIENCE IN KIDNEY TRANSPLANTATION: OUTCOMES, CONCLUSIONS, AND PERSPECTIVES

M.Sh. Khubutia<sup>1,3</sup>, I.V. Dmitriev<sup>1,4</sup>, A.G. Balkarov<sup>1,3,4</sup>, Yu.A. Anisimov<sup>1,2</sup>,  
N.V. Shmarina<sup>1,4</sup>, N.V. Zagorodnikova<sup>1</sup>, N.V. Borovkova<sup>1,4</sup>, M.G. Minina<sup>5</sup>, D.V. Lonshakov<sup>1</sup>,  
V.O. Aleksandrova<sup>1</sup>, V.V. Smirnova<sup>1</sup>, A.U. Rustambek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

Kidney transplantation (KT) remains the best treatment for patients with chronic kidney disease (CKD) stage 4–5. It helps patients live longer, have better quality of life, and undergo improved medical and social rehabilitation. This paper examines the outcomes of KT performed between 2019 and 2023. **Materials and methods.** There were 1,106 KT deceased donor KT performed between January 1, 2019, and December 31, 2023. The recipients had a median age of 45 (37–54) years, with 664 (60%) males and 442 (40%) females. Donors were mainly males (n = 706, 63.8%), with the median donor age being 50 (43–57) years. Induction immunosuppressive therapy (IST) with monoclonal antibodies was administered to 859 (77.7%) recipients, with polyclonal antibodies to 122 recipients (11%), and induction without antibodies to 125 recipients (11.3%). Triple-drug baseline IST consisted of a combination of calcineurin inhibitors, antimetabolites and glucocorticoids. Tacrolimus was the most often utilized calcineurin inhibitor (n = 961, 86.9%), while cyclosporine was used less often (n = 145, 13.1%). Mycophenolic acid (n = 1041, 94.1%) was used as the second medication in most recipients, while everolimus (n = 54, 4.9%) and azathioprine (n = 11, 1%) were used less often. **Results.** Primary initial renal graft function was noted in 714 patients (64.6%) and delayed in 392 recipients (35.4%). Overall incidence of surgical complications was 11.6% (n = 130), and immunological complications 9.9% (n = 109). At hospital discharge, 768 recipients (69.4%) had satisfactory kidney allograft (KAG) function, while 276 recipients (25%) were discharged with graft dysfunction; median serum creatinine and blood urea levels were 158 (120–204)  $\mu\text{mol/L}$  and 11 (8–16)  $\text{mmol/L}$ , respectively. Twenty-six recipients (2.4%) were discharged to continue renal replacement therapy; 28 recipients (2.6%) underwent in-hospital graft nephrectomy. Twelve individuals passed away during the hospitalization phase. The cumulative uncensored in-hospital graft and recipient survival rates were 97.5% (n = 1078) and 98.9% (n = 1094), respectively. **Conclusion.** KT is an effective and safe transplant modality for stage 4–5 CKD. Our KT outcomes are consistent with those of reputable transplant centers around the globe.

*Keywords: kidney transplantation, post-kidney transplant complications, immunological complications, acute kidney transplant rejection, kidney transplant survival, recipient survival.*

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) остается серьезным финансовым бременем для мирового здравоохранения и вызовом современному медицинскому сообществу. Согласно мировым регистровым данным, заболеваниями почек страдает более 10% населения нашей планеты [1]. Около 850 млн человек в мире страдают различными стадиями ХБП, терминальную стадию имеют 3,9 млн человек [2]. Исходя из опубликованного Vivekanand Jha et al. исследования, средние годовые затраты на лечение ХБП в упомянутых в нем странах на современном этапе составляют 3060, 3544, 5332 и 8736 долларов США из расчета на 1 пациента со стадиями ХБП IIIa, IIIb, IV и V соответственно [3].

В нашей стране по состоянию на 31.12.2020 г. заместительную почечную терапию (ЗПТ) получали

60 547 пациентов с ХБП 5-й стадии, 83,5% из них (n = 50 563) получали диализные методы ЗПТ [4]. Возможности нетрансплантационного лечения этой нозологии весьма ограничены, однако позволяют пациентам выжить в ожидании трансплантации почки, являясь своего рода мостом к трансплантации, которая остается лучшим методом ее хирургического лечения [5]. Пересадка почки позволяет статистически значимо увеличить продолжительность и качество жизни пациентов, а также уровень медико-социальной реабилитации по сравнению с группой пациентов, получающих диализные методы заместительной почечной терапии. Ежегодно в мире выполняют более 100 тыс. трансплантаций почки. Так, в 2022 году их было выполнено 102 090 [6], большую долю из них составляет трансплантация почки от посмертных доноров. Сохраняющееся несоответствие между потребностью и обеспеченностью

трансплантологической помощью обусловлено критическим дефицитом донорских органов, несмотря на разумное расширение критериев пригодности и совершенствование методик консервации органов [7–9]. Одной из актуальных проблем, наблюдаемых в клинической трансплантации почки, остается разработка методов профилактики и лечения отсроченной функции почечного трансплантата, увеличивающей продолжительность и стоимость трансплантационного лечения. На современном этапе частота отсроченной функции почечного трансплантата варьирует в пределах от 20 до 62,2% [10–21]. Несмотря на наблюдаемое за последние 2–3 десятилетия совершенствование протоколов профилактики, диагностики и лечения иммунологических осложнений, они сохраняют лидирующие позиции в структуре утрат почечных трансплантатов. Хирургические осложнения, наблюдаемые в 16–46% наблюдений, способствуют повышению показателей морбидности и продолжительности госпитализации [22–27]. Инфекционные осложнения продолжают значимо снижать показатели выживаемости трансплантатов и реципиентов [28–36]. Разработка современных протоколов ведения пациентов, диагностики и лечения посттрансплантационных осложнений является ключевым условием для улучшения показателей выживаемости трансплантатов и реципиентов. В трансплантологическом сообществе во всем мире распространена практика публикации результатов трансплантации почки в отдельных трансплантационных центрах, равно как и в отдельных странах. К сожалению, в отечественной литературе подобные отчеты публикуют необоснованно редко [37]. Настоящей статьей мы хотим дать старт для публикации озвученных выше отчетов другими трансплантационными центрами нашей страны.

**Цель:** анализ результатов трансплантаций почки, выполненных в трансплантационном центре с самым большим ежегодным количеством ТП от посмертных доноров в РФ за период 2019–2023 гг.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В период с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2023 г. в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» выполнили 1106 трансплантаций почки от посмертных доноров (рис. 1).

**Реципиенты**

Среди реципиентов было 664 мужчины (60%) и 442 женщины (40%). Возраст реципиентов варьировал от 18 до 75 лет, медиана возраста составила 45 (37–54) лет. Распределение пациентов по возрастным группам в соответствии с классификацией ВОЗ представлено на рис. 2.

Индекс массы тела пациентов варьировал от 14 до 39, медиана составила 25 (21–28). У 83 пациентов (7,5%) отметили дефицит массы тела, у 469 (42,4%) – нормальную массу тела, у 355 (32,1%) – избыточную массу тела, у 169 (15,3%) – ожирение 1-й степени, у 30 (2,7%) – ожирение 2-й степени. У 398 реципиентов (36%) была первая группа крови 0(I), у 417 (37,7%) – вторая А(II), у 210 (19%) – третья В(III), у 81 (7,3%) – четвертая АВ(IV). В структуре заболеваний, приведших к ХБП 4–5-й стадии, встречались такие нозологии, как хронический гломерулонефрит (n = 461; 41,7%), поликистозная болезнь (n = 142; 12,8%), сахарный диабет (n = 127; 11,5%), тубулоинтерстициальные заболевания (n = 101; 9,1%), артериальная гипертензия с развитием нефроангиосклероза (n = 80; 7,2%), нефропатия неясной этиологии (n = 59;

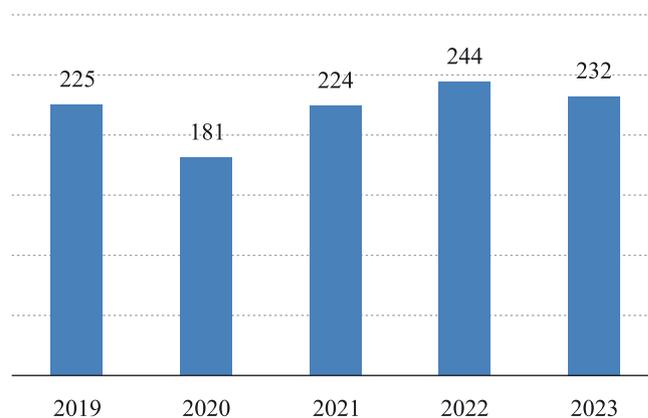


Рис. 1. Количество трансплантаций почек от посмертных доноров по годам за период 2019–2023 гг.

Fig. 1. Number of deceased donor kidney transplants by year for the period 2019–2023

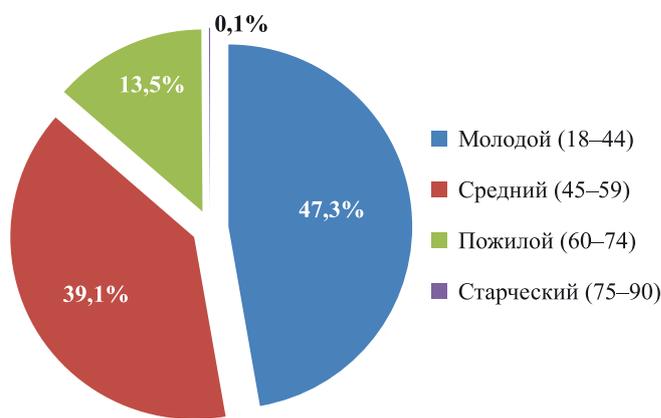


Рис. 2. Распределение пациентов по возрастным группам в соответствии с классификацией Всемирной ассоциации здравоохранения за период 2019–2023 гг.

Fig. 2. Distribution of patients by age group according to the World Health Association classification for the period 2019–2023

5,3%), врожденная аномалия развития мочевыделительной системы (n = 55; 5%) и некоторые другие заболевания (суммарно n = 81; 7,3%) (рис. 3).

Большинство пациентов (n = 1000; 90,4%) получали заместительную почечную терапию: 772 человека (69,8%) – посредством программного гемодиализа, 228 (20,6%) человек – посредством программного амбулаторного перитонеального диализа. 106 реципиентов (9,6%) имели преддиализную IV стадию хронической болезни почек.

У 103 пациентов (9,3%) отметили повышенный уровень предсуществующих анти-HLA антител. У 75 из них были антитела к антигенам I класса HLA, уровень которых варьировал от 505 до 14 444 MFI,

медиана составила 1567 (681,5–4188,5) MFI, у 66 – к антигенам II класса, уровень которых варьировал от 503 до 14 116 MFI, медиана составила 1887 (788,8–7539) MFI. При этом у 43 пациентов (41,7%) выявляли антитела к обоим классам HLA.

### Трансплантация почки

Большинству реципиентов выполнили первичную трансплантацию почки (n = 990; 89,5%), остальным – повторную (вторую или третью) (n = 116; 10,5%). Срок холодовой ишемии почечных аллотрансплантатов был в диапазоне от 7 до 27 часов, медиана составляла 15 (12,5–17,5) часов.

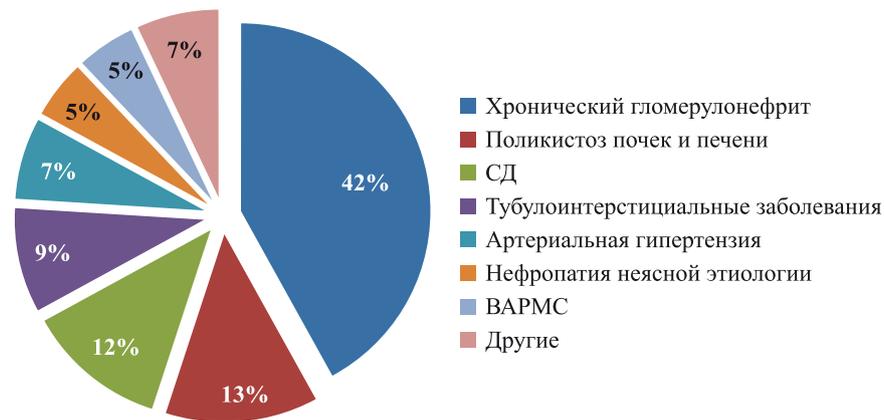


Рис. 3. Структура основных заболеваний, приведших к хронической болезни почек 4–5-й стадии у пациентов исследуемой группы. СД – сахарный диабет; ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевыделительной системы

Fig. 3. Structure of the main diseases that led to chronic kidney disease stage 4–5 in patients of the study group. СД – diabetes mellitus; ВАРМС – congenital anomalies of kidney and urinary tract

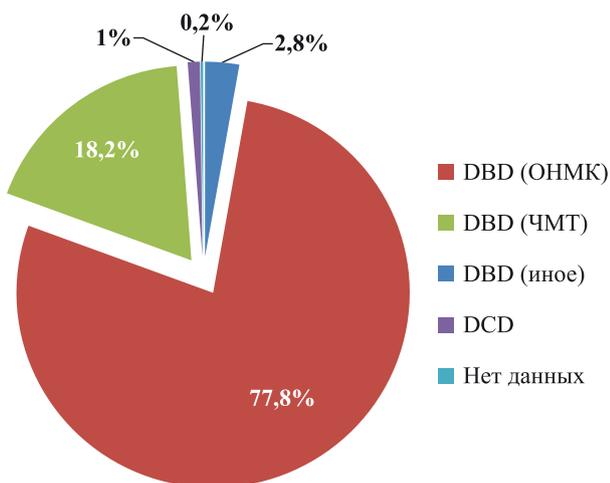


Рис. 4. Структура типов доноров. DBD – доноры со смертью головного мозга; OHMK – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧМТ – черепно-мозговая травма; DCD – доноры с небыющим сердцем

Fig. 4. Structure of donor types. DBD – donation after brain death; OHMK – acute cerebrovascular accident; ЧМТ – traumatic brain injury; DCD – donation after circulatory death

### Доноры

Доноры были представлены в основном мужчинами (n = 706; 63,8%). Возраст доноров варьировал от 18 до 73 лет, медиана составляла 50 (43–57) лет. В соответствии с классификацией ВОЗ 56,7% доноров (n = 627) были среднего возраста, 28,7% (n = 317) – молодого, 14,5% (n = 160) – пожилого возраста, у двух доноров (0,2%) возраст был неизвестен. В основном они были представлены донорами с констатированной смертью головного мозга вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (n = 861; 77,8%). Структура типов доноров представлена на рис. 4.

671 (60,7%) донор соответствовал стандартным критериям, 433 (39,2%) – расширенным критериям, данные о двух донорах (0,2%) отсутствовали. Медиана времени нахождения донора в стационаре до эксплантации составила 2 (1–3,25) дня.

Характеристика иммунологической совместимости/несовместимости по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент» представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Иммунологическая совместимость/несовместимость по антигенам системы HLA в паре «донор–реципиент»**  
**Immunological HLA match/mismatch between donor and recipient**

Показатель	Me	Q1–Q3
Количество несовпадений по антигенам I класса HLA (n, %)	2,00, 50,00	1,00–2,00, 25,00–50,00
Количество несовпадений по антигенам II класса HLA (n, %)	1,00, 50,00	1,00–2,00, 50,00–100,00
Общее количество несовпадений (n, %)	3,00, 50,00	2,00–4,00, 33,40–66,80
Количество совпадений по антигенам I класса HLA (n, %)	1,00, 25,00	0,00–1,00, 0,00–25,00
Количество совпадений по антигенам II класса HLA (n, %)	1,00, 50,00	0,00–1,00, 0,00–50,00
Общее количество совпадений (n, %)	1,00, 16,70	1,00–2,00, 16,70–33,40

**Иммуносупрессивная терапия**

Пациенты получали индукционную и трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Индукционную ИСТ моноклональными антителами назначили 859 реципиентам (77,7%), поликлональными антиtimoцитарными антителами – 122 реципиентам (11%), индукцию без использования антител применяли у 125 реципиентов (11,3%) (рис. 5). Трехкомпонентная базисная ИСТ была представлена сочетанием ингибиторов кальциневрина, антимаболитов и глюкокортикостероидов.

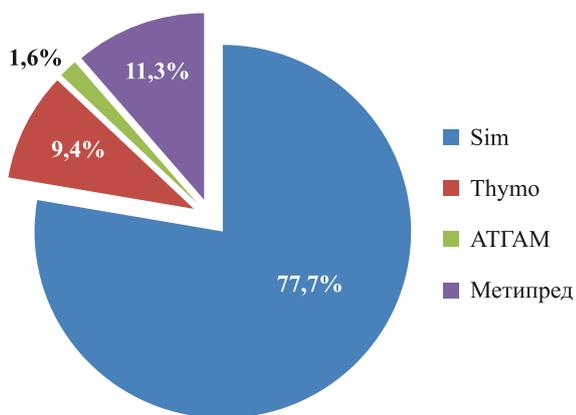


Рис. 5. Структура индукционной иммуносупрессивной терапии. Sim – базиликсимаб (симулект); Thymo – поликлональные антиtimoцитарные антитела – человеческий иммуноглобулин (кроличий); ATGAM – поликлональные антиtimoцитарные антитела – человеческий иммуноглобулин (лошадиный); метипред – метилпреднизолон

Fig. 5. Structure of induction immunosuppressive therapy. Sim – basiliximab (simulekt); Thymo – polyclonal antithymocyte antibodies – human immunoglobulin (rabbit); ATGAM – polyclonal antithymocyte antibodies – human immunoglobulin (equine); метипред – methylprednisolone

Из ингибиторов кальциневрина чаще применяли такролимус (n = 961; 86,9%), реже – циклоспорин (n = 145; 13,1%). В качестве второго компонента базисной иммуносупрессивной терапии у большинства реципиентов применяли препараты микофеноловой кислоты (n = 1041; 94,1%), реже – эверолимус (n = 54; 4,9%) и азатиоприн (n = 11; 1%). За указанный период бесстероидные схемы ИСТ не применяли.

**Статистическая обработка данных**

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Функция почечного трансплантата**

Первичную начальную функцию почечного трансплантата отметили у 714 пациентов (64,6%), отсроченную – у 392 (35,4%). Сроки нормализации азотемии варьировали от 1 до 66 суток, медиана составила 8 (4–14) суток. Медиана количества методов экстракорпоральной детоксикации у пациентов с отсроченной функцией составила 4 (2–8).

### Хирургические осложнения

Общая частота хирургических осложнений составила 11,6% (у 128 пациентов развилось 130 осложнений). Структура хирургических осложнений исходя из классификации Clavien–Dindo представлена в табл. 2.

Спецификация хирургических осложнений представлена в табл. 3.

Таблица 2

#### Структура хирургических осложнений в соответствии с классификацией Clavien–Dindo

#### Structure of surgical complications according to the Clavien–Dindo Classification

Категория хирургических осложнений	n, абс.	%
I	4	3,1
II	6	4,6
IIIa	25	19,2
IIIb	70	53,8
IVa	21	16,2
IVb	4	3,1

Таблица 3

#### Виды хирургических осложнений

#### Types of surgical complications

Вид осложнения	n, абс.	%
Окклюзионный артериальный тромбоз	2	1,5
Неокклюзионный венозный тромбоз	17	13,1
Гематома ложа ПАТ	22	16,9
Кинкинг артерии ПАТ	1	0,8
Лимфоцеле ложа ПАТ	37	28,5
Мочевой затек	44	33,8
Стриктура мочеточника	4	3,1
Стриктура уретры	1	0,8
Кровотечение	2	1,5

Таблица 4

#### Причины госпитальной утраты почечных трансплантатов

#### Causes of in-hospital renal graft loss

Причина удаления ПАТ	n, абс.	%
ОКО	12	42,9
Венозный тромбоз	6	21,4
Сепсис	5	17,9
Донорская патология	1	3,6
Кортикальный некроз	1	3,6
Кровотечение из клетчатки ПАТ	1	3,6
Кровотечение из места биопсии	1	3,6
Некроз нижнего полюса ПАТ	1	3,6

### Иммунологические осложнения

Частота иммунологических осложнений составила 9,9% (у 107 пациентов отметили 109 эпизодов острого отторжения). Сроки возникновения острого отторжения почечного трансплантата варьировали от 1 до 58 суток, медиана составила 10 (6–17) суток. Пациентам проводили противокризисную терапию в следующем объеме: всем пациентам проводили пульс-терапию метипредом, 31 реципиенту потребовались инфузии поликлональных антитимоцитарных антител (22 – антитимоцитарный кроличий иммуноглобулин, 9 – антитимоцитарный лошадиный иммуноглобулин), 21 реципиенту проводили сеансы плазмафереза в количестве от 1 до 6 сеансов с последующим введением иммуноглобулинов (в среднем  $3,48 \pm 1,25$  сеанса).

### Исходы

На момент выписки из стационара у 768 реципиентов (69,4%) отметили удовлетворительную функцию ПАТ и снижение уровня креатинина ниже 200 мкмоль/л; 276 реципиентов (25%) были выписаны с дисфункцией ПАТ (креатинин сыворотки крови был выше 200 мкмоль/л, но отсутствовала необходимость проведения заместительной почечной терапии); медиана креатинина сыворотки крови у пациентов этих двух подгрупп составила 158 (120–204) мкмоль/л, мочевины – 11 (8–16) ммоль/л; 26 реципиентов (2,4%) с удовлетворительно кровоснабжаемым почечным трансплантатом были переведены на амбулаторный этап лечения для продолжения заместительной почечной терапии; 28 реципиентам (2,6%) выполнили госпитальное удаление трансплантата по различным причинам (табл. 4).

На госпитальном этапе умерли 12 (1,1%) пациентов: 8 из них – с функционирующим трансплантатом почки, 4 – после госпитального удаления трансплантата. Причины летальных исходов представлены в табл. 5.

Таблица 5

#### Причины госпитальных летальных исходов реципиентов

#### Causes of in-hospital recipient mortality

Причина летального исхода	n, абс.	%
Сепсис	5	41,7
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	3	25,0
Covid-19	2	16,7
Гипоксическое повреждение головного мозга	1	8,3
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	8,3

Суммарная не цензурированная по смерти госпитальная выживаемость почечного трансплантата составила 97,5% ( $n = 1078$ ), реципиентов – 98,9% ( $n = 1094$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно регистровым данным, на современном этапе отмечено увеличение заболеваемости хронической болезни почек по всему миру [38]. Диализные методы заместительной почечной терапии позволяют пациентам выжить и дождаться трансплантационного лечения, что значительно увеличивает продолжительность и качество жизни указанной категории пациентов [5, 39]. К сожалению, на сегодняшний день сохраняется несоответствие между потребностью и возможностями выполнения трансплантаций почки, обусловленное критическим дефицитом донорских органов. Даже разумное расширение критериев пригодности трансплантатов не может пока решить эту проблему. Ежегодное количество трансплантаций почки по всему миру превышает показатель в 100 000. Абсолютным лидером по выполнению трансплантаций почки остаются США. Так, за 2021 год было выполнено 25 487 трансплантаций почки [40]. В 2022 году в РФ было выполнено 1562 трансплантации почки: 1334 – от посмертных доноров, 228 – от живого родственного донора [41]. В отделении трансплантации почки и поджелудочной железы на протяжении последних 10 лет выполняется наибольшее в нашей стране количество трансплантаций почки от посмертных доноров.

Отсроченная функция почечного трансплантата остается одним из наиболее распространенных осложнений после трансплантации почки, которое ухудшает ранние результаты, увеличивает частоту отторжения и длительность госпитализации, а соответственно, и стоимость проведенного лечения [42–45]. В крупном исследовании, проведенном Kim et al., было рассчитано, что развитие отсроченной функции почечного трансплантата было связано с увеличением средних затрат примерно на \$18 000 (10%) (\$130 492 по сравнению с \$112 598,  $p < 0,0001$ ), 6 дополнительными днями госпитализации (14,7 по сравнению с 8,7,  $p < 0,0001$ ) и 2 дополнительными днями в отделении интенсивной терапии (4,3 по сравнению с 2,1,  $p < 0,0001$ ), а проведение нескольких сеансов диализа было связано с дополнительными затратами в объеме 10 000 долларов США по сравнению с теми, кому провели только один сеанс [46]. По данным разных авторов, частота отсроченной функции нефротрансплантата варьирует от 24 до 62% [21, 40, 47–50]. Частота отсроченной функции трансплантата почки в нашем исследовании составила 35,4%.

Хирургические осложнения не часто являются причиной утраты почечных трансплантатов, однако значительно повышают морбидность пациентов и длительность госпитализации. На современном этапе общая частота хирургических осложнений может варьировать в диапазоне от 12 до 25%, частота сосудистых осложнений после трансплантации почки может составлять 0,8–6% [22, 24, 26.] Наиболее частыми несосудистыми хирургическими осложнениями после трансплантации почки являются урологические осложнения, частота которых может составлять 2,5–30%, а также лимфоцеле ложа нефротрансплантата с частотой 0,6–40% [22, 24]. Частота хирургических осложнений после трансплантации почки в нашем центре составила 11,6%. Частота острого отторжения почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде, по данным доступной медицинской литературы, варьирует в диапазоне 10–30% [51–53]. В нашем центре частота иммунологических осложнений составила 9,9%.

Нами были оценены показатели госпитальной выживаемости трансплантата почки и реципиентов, которые составили 97,5 и 98,9%, что соответствует показателям выживаемости в мировых трансплантационных центрах с высокой хирургической активностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация почки представляет собой эффективный и безопасный способ трансплантационного лечения пациентов с хронической болезнью почек 4–5-й стадии. Полученные нами результаты трансплантации почки (частота хирургических и иммунологических осложнений, госпитальная выживаемость трансплантатов и реципиентов) соответствуют показателям авторитетных мировых трансплантационных центров.

*Авторы заявляют об отсутствии*

*конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2022; 12 (1): 7–11. PMID: 35529086. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
2. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34 (11): 1803–1805. PMID: 31566230. doi: 10.1093/ndt/gfz174.
3. Jha V, Al-Ghamdi SMG, Li G, Wu MS, Stafylas P, Retat L et al. Global Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease: A Pragmatic Review of Medical Costs for the Inside CKD Research Programme. *Adv*

- Ther.* 2023; 40 (10): 4405–4420. PMID: 37493856. doi: 10.1007/s12325-023-02608-9.
4. 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. Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016–2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis.* 2022; 24 (4): 555–565. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-555-565.
  5. Данович ГМ. Трансплантация почки: руководство / Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. Danovich GM. Transplantatsiya pochki: rukovodstvo / Per. s angl. M.: GEOTAR-Media; 2013. [In Russ].
  6. Available from: <https://www.statista.com/statistics/398645/global-estimation-of-organ-transplantations/> [Accessed 22/08/2024].
  7. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3 (3): CD011671. PMID: 30875082. doi: 10.1002/14651858.CD011671.pub2.
  8. Hosgood SA, Callaghan CJ, Wilson CH, Smith L, Mullings J, Mehew J et al. Normothermic machine perfusion versus static cold storage in donation after circulatory death kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Nat Med.* 2023; 29 (6): 1511–1519. PMID: 37231075. doi: 10.1038/s41591-023-02376-7.
  9. Malinoski D, Saunders C, Swain S, Groat T, Wood PR, Reese J et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors. *N Engl J Med.* 2023; 388 (5): 418–426. PMID: 36724328. doi: 10.1056/NEJMoa2118265.
  10. Kernig K, Albrecht V, Dräger DL, Führer A, Mitzner S, Kuntz G et al. Predictors of Delayed Graft Function in Renal Transplantation. *Urol Int.* 2022; 106 (5): 512–517. PMID: 34915519. doi: 10.1159/000520055.
  11. Huaman MA, Vilchez V, Mei X, Davenport D, Gedaly R. Donor positive blood culture is associated with delayed graft function in kidney transplant recipients: a propensity score analysis of the UNOS data-base. *Clin Transpl.* 2016; 30 (4): 415–420. PMID: 26840885. doi: 10.1111/ctr.12703.
  12. Potluri VS, Parikh CR, Hall IE, Ficek J, Doshi MD, Butrymowicz I et al. Validating early post-transplant outcomes reported for recipients of deceased donor kidney transplants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (2): 324–331. PMID: 26668026. doi: 10.2215/CJN.06950615.
  13. Yao Z, Kuang M, Li Z. Global trends of delayed graft function in kidney transplantation from 2013 to 2023: a bibliometric analysis. *Ren Fail.* 2024; 46 (1): 2316277. PMID: 38357764. doi: 10.1080/0886022X.2024.2316277.
  14. Schrezenmeier E, Müller M, Friedersdorff F, Khadzhy-nov D, Halleck F, Staack O et al. Evaluation of severity of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2022; 37 (5): 973–981. PMID: 34665258. doi: 10.1093/ndt/gfab304.
  15. Mannon RB. Delayed Graft Function: The AKI of Kidney Transplantation. *Nephron.* 2018; 140 (2): 94–98. PMID: 30007955. doi: 10.1159/000491558.
  16. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cat-tran DC, Cole EH et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21 (1): 153–161. PMID: 19875806. doi: 10.1681/ASN.2009040412.
  17. Wang CJ, Wetmore JB, Israni AK. Old versus new: progress in reaching the goals of the new kidney allocation system. *Hum Immunol.* 2017; 78 (1): 9–15. PMID: 27527922. doi: 10.1016/j.humimm.2016.08.007.
  18. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: a single-center analysis. *Clin Transplant.* 2018; 32 (3): e13190. PMID: 29314286. doi: 10.1111/ctr.13190.
  19. Bahl D, Haddad Z, Dato A, Qazi YA. Delayed graft function in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019; 24 (1): 82–86. PMID: 30540574. doi: 10.1097/MOT.0000000000000604.
  20. Leão-Reis FC, De Carvalho Silva BDP, De Moraes JDP, Santos JFG, Dias-Sanches M. Delayed Graft Function Duration in Deceased Donor Kidney Transplants. *Transplant Proc.* 2022; 54 (5): 1247–1252. PMID: 35768295. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.02.062.
  21. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Макеев ДА, Астапович СА, Журавель ОС и др. Влияние начальной функции пересаженной почки на ближайшие и отдаленные результаты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (1): 20–25. Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA, Astapovich SA, Zhuravel OS et al. Effect of delayed graft function on immediate and long-term kidney transplant outcomes. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2024; 26 (1): 20–25. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-1-20-25>.
  22. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kirnap M, Özçelik Ü, Yarbuğ Karakayalı F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2016; 14 (6): 587–595. PMID: 27934557.
  23. Kim PY, Shoghi A, Fananapazir G. Renal Transplantation: Immediate and Late Complications. *Radiol Clin North Am.* 2023; 61 (5): 809–820. PMID: 37495289. doi: 10.1016/j.rcl.2023.04.004.
  24. Carvalho JA, Nunes P, Antunes H, Parada B, Tavares da Silva E, Rodrigues L et al. Surgical Complications in Kidney Transplantation: An Overview of a Portuguese Reference Center. *Transplant Proc.* 2019; 51 (5): 1590–1596. PMID: 31155198. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.05.001.

25. Salamin P, Deslarzes-Dubuis C, Longchamp A, Petitprez S, Venetz JP, Corpataux JM et al. Predictive Factors of Surgical Complications in the First Year Following Kidney Transplantation. *Ann Vasc Surg.* 2022; 83: 142–151. PMID: 34687888. doi: 10.1016/j.avsg.2021.08.031.
26. Wolff T, Schumacher M, Dell-Kuster S, Rosenthal R, Dickmann M, Steiger J et al. Surgical complications in kidney transplantation: no evidence for a learning curve. *J Surg Educ.* 2014; 71 (5): 748–755. PMID: 24913427. doi: 10.1016/j.jsurg.2014.03.007.
27. Choffel L, Kleinclauss F, Balssa L, Barkatz J, Leche-neaut M, Guichard G et al. Surgical complications and graft survival in kidney transplant recipients according to CT-scans evaluation. *Fr J Urol.* 2024; 34 (1): 102543. PMID: 37858380. doi: 10.1016/j.purol.2023.09.030.
28. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17 (2): 286–295. PMID: 33879502. doi: 10.2215/CJN.15971020.
29. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017; 17 (4): 856–879. PMID: 28117944. doi: 10.1111/ajt.14208.
30. Vnucak M, Granak K, Beliancinova M, Miklusica J, Dedinska I. Age and sex disparity in infectious complications after kidney transplantation. *Bratisl Lek Listy.* 2022; 123 (7): 463–469. PMID: 35907050. doi: 10.4149/BLL\_2022\_074.
31. Warzyszyńska K, Zawistowski M, Karpeta E, Ostaszewska A, Jonas M, Kosieradzki M. Early Postoperative Complications and Outcomes of Kidney Transplantation in Moderately Obese Patients. *Transplant Proc.* 2020; 52 (8): 2318–2323. PMID: 32252995. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.110.
32. Mourad G, Serre JE, Alméras C, Basel O, Garrigue V, Pernin V et al. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale [Infectious and neoplastic complications after kidney transplantation]. *Nephrol Ther.* 2016; 12 (6): 468–487. French. PMID: 27686031. doi: 10.1016/j.nephro.2016.06.003.
33. Bharati J, Anandh U, Kotton CN, Mueller T, Shingada AK, Ramachandran R. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Infections in Kidney Transplantation. *Semin Nephrol.* 2023; 43 (5): 151486. PMID: 38378396. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151486.
34. De Castro Rodrigues Ferreira F, Cristelli MP, Paula MI, Proença H, Felipe CR, Tedesco-Silva H et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *J Nephrol.* 2017; 30 (4): 601–606. PMID: 28211034. doi: 10.1007/s40620-017-0379-9.
35. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006; 20 (4): 401–409. PMID: 16842513. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x.
36. Guimarães-Souza NK, Dalboni MA, Câmara NC, Medina-Pestana JO, Paheco-Silva A, Cendoroglo M. Infectious complications after deceased kidney donor transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42 (4): 1137–1141. PMID: 20534244. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.03.074.
37. Шабунин АВ, Парфенов ИП, Минина МГ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Makeev ДА и др. Программа трансплантации Боткинской больницы: опыт 100 трансплантаций солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (1): 55–58. Shabunin AV, Parfenov IP, Minina MG, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA et al. Botkin Hospital Transplant Program: 100 solid organ transplantations. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (1): 55–58. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-55-58>.
38. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158765. PMID: 27383068. doi: 10.1371/journal.pone.0158765 eCollection 2016.
39. Matesanz R, Mahillo B. The Current Situation Regarding Organ Donation and Transplantation in Europe. In: Figueiredo A, Lledó-García E. (eds.) *European Textbook on Kidney Transplantation.* Netherlands: Arnhem, 2017: 59–85.
40. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Bradbrook K, Larkin L, Weiss S et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2023; 23 (2 Suppl 1): S21–S120. PMID: 37132350. doi: 10.1016/j.ajt.2023.02.004.
41. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 8–30. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15<sup>th</sup> 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]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
42. Mezzolla V, Pontrelli P, Fiorentino M, Stasi A, Pesce F, Franzin R et al. Emerging biomarkers of delayed graft function in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2021; 35 (4): 100629. PMID: 34118742. doi: 10.1016/j.trre.2021.100629.
43. Yousif EAI, Muth B, Manchala V, Turk J, Blazel J, Bloom M et al. In kidney recipients from the same deceased donor, discordance in delayed graft function is associated with the worst outcomes. *Clin Transplant.* 2022; 36 (9): e14779. PMID: 35848635. doi: 10.1111/ctr.14779.
44. Lai C, Yee SY, Ying T, Chadban S. Biomarkers as diagnostic tests for delayed graft function in kidney transplantation. *Transpl Int.* 2021; 34 (12): 2431–2441. PMID: 34626503. doi: 10.1111/tri.14132.
45. Шабунин АВ, Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Велиев ЕИ, Минина МГ, Дроздов ПА и др. Комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата. *Вестник трансплантологии*

- и искусственных органов. 2023; 25 (2): 8–14. *Shabunin AV, Loran OB, Pushkar DY, Veliev EI, Minina MG, Drozdov PA et al.* Integrated strategy for preventing delayed renal graft function. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2023; 25 (2): 8–14. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-8-14>.
46. *Kim DW, Tsaperas D, King KL, Husain SA, Corvino FA, Dillon A et al.* Financial impact of delayed graft function in kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2020; 34 (10): e14022. PMID: 32573812. doi: 10.1111/ctr.14022.
  47. *Aitken E, Cooper C, Dempster N, McDermott M, Ceresa C, Kingsmore D.* Delayed graft function is a syndrome rather than a diagnosis. *Exp Clin Transplant.* 2015; 13 (1): 19–25. PMID: 25654410.
  48. *Shi B, Ying T, Xu J, Wyburn K, Laurence J, Chadban SJ.* Obesity is Associated with Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients: A Paired Kidney Analysis. *Transpl Int.* 2023; 36: 11107. PMID: 37324221. doi: 10.3389/ti.2023.11107.
  49. *Budhiraja P, Reddy KS, Butterfield RJ, Jadlowiec CC, Moss AA, Khamash HA et al.* Duration of delayed graft function and its impact on graft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2022; 23 (1): 154. PMID: 35440023. doi: 10.1186/s12882-022-02777-9.
  50. *Maia LF, Lasmar MF, Fabreti-Oliveira RA, Nascimeto E.* Effect of Delayed Graft Function on the Outcome and Allograft Survival of Kidney Transplanted Patients from a Deceased Donor. *Transplant Proc.* 2021; 53 (5): 1470–1476. PMID: 34006380. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.04.002.
  51. *Khater N, Khauli R.* Pseudorejection and true rejection after kidney transplantation: classification and clinical significance. *Urol Int.* 2013; 90 (4): 373–380. PMID: 23095211. doi: 10.1159/000342965.
  52. *Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H, van Gelder T, Mueller NJ, Cao CA et al.* Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10 (12): 2213–2220. PMID: 26430088. doi: 10.2215/CJN.01790215.
  53. *Dorr CR, Oetting WS, Jacobson PA, Israni AK.* Genetics of acute rejection after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2018; 31 (3): 263–277. PMID: 29030886. doi: 10.1111/tri.13084.

*Статья поступила в редакцию 09.09.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 09.09.2024*

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-100-109

# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНУЮ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНУЮ РЕАНИМАЦИЮ ПРИ ИНТРАГОСПИТАЛЬНОЙ ОСТАНОВКЕ ЭФФЕКТИВНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, А.К. Солодовникова, А.С. Епремян, А.А. Кузнецова, А.С. Игнаткина, Г.Б. Глинкин, С.А. Будагаев*

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

**Цель исследования:** анализ результатов трансплантации сердца у пациентов, перенесших остановку эффективного кровообращения, потребовавшую проведения экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации (эСЛР) методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (пВАЭКМО). **Материалы и методы.** В исследование включили 41 пациента (14 (34,1%) женщин и 27 (65,9%) мужчин, возраст  $42,6 \pm 16,8$  года ( $40,0 [30,5; 54,0]$ ) с интрагоспитальной остановкой эффективного кровообращения. Причины остановки эффективного кровообращения: острая декомпенсация ХСН ( $n = 19; 46,3\%$ ), необратимая дисфункция сердечного трансплантата ( $n = 9; 22,0\%$ ), посткардиотомная ОСН ( $n = 5; 12,2\%$ ), острый инфаркт миокарда ( $n = 4; 9,8\%$ ), острое отторжение сердечного трансплантата ( $n = 4; 9,8\%$ ). **Результаты.** Остановка кровообращения у 27 (65,9%) пациентов произошла в ОРИТ, у 14 (34,1%) – вне ОРИТ. Интервал «пункция бедренных сосудов – начало эСЛР» составил  $4–17 (9 \pm 5)$  мин, интервал «начало СЛР – пВАЭКМО» –  $26 \pm 9$  мин. У 11 (26,8%) из 41 пациента на фоне ВАЭКМО развилась атоническая кома. У 30 (73,2%) из 41 отсутствовало необратимое повреждение головного мозга. Четыре (9,8%) пациента были выписаны из стационара без неврологических и полиорганных нарушений. У 26 (63,4%) пациентов (10 (38,5%) женщин и 16 (61,5%) мужчин) в возрасте от 14 до 63 лет ( $40,7 \pm 15,8$ ) результатом эСЛР и последующего лечения стало дожитие до трансплантации сердца (ТС) на фоне ВАЭКМО (продолжительность  $1–11 (4,0 [1,5; 5,0])$  дней). Возраст донора сердца (6 (23,1%) женщин и 20 (76,9%) мужчин) составил  $44,0 \pm 9,9$  года, суммарный балл по шкале Eurotransplant Heart Donor Score –  $16,9 \pm 2,7$ , по шкале Donor Risk Index –  $6,3 \pm 1,5$ , предполагаемая частота развития тяжелой первичной дисфункции трансплантата (шкала RADIAL) –  $15,4 \pm 3,7\%$ . Ишемия трансплантата составила  $188 \pm 72 (170,0 [141,25; 185,0])$  мин. У 5 (19,2%) реципиентов развилась тяжелая дисфункция, что потребовало продолжения пВАЭКМО в постперфузионном периоде. Причиной летального исхода ( $n = 4; 15,3\%$ ) в раннем периоде после ТС явилась необратимая полиорганная недостаточность. **Заключение.** Выживаемость в госпитальном периоде после неотложной ТС у реципиентов, перенесших экстракорпоральную сердечно-легочную реанимацию до трансплантации, составляет 84,7%.

*Ключевые слова:* остановка эффективного кровообращения, периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, трансплантация сердца.

**Для корреспонденции:** Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123181, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644-96-39. E-mail: [poptsov\\_vit@mail.ru](mailto:poptsov_vit@mail.ru)

**Corresponding author:** Vitaliy Poptsov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (963) 644-96-39. E-mail: [poptsov\\_vit@mail.ru](mailto:poptsov_vit@mail.ru)

# HEART TRANSPLANTATION IN PATIENTS UNDERGOING EXTRACORPOREAL CARDIOPULMONARY RESUSCITATION IN IN-HOSPITAL CARDIAC ARREST

V.N. Poptsov, E.A. Spirina, A.K. Solodovnikova, A.S. Epremyan, A.A. Kuznetsova, A.S. Ignatkina, G.B. Glinkin, S.A. Budagaev

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

**Objective:** to analyze heart transplant (HT) outcomes in patients who suffered cardiac arrest requiring extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) by peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO). **Materials and methods.** The study included 41 patients (14 (34.1%) women and 27 (65.9%) men, aged  $42.6 \pm 16.8$  (40.0 [30.5; 54.0]) years with in-hospital cardiac arrest. The causes of cardiac arrest were acute decompensated heart failure ( $n = 19$ ; 46.3%), irreversible graft dysfunction ( $n = 9$ ; 22.0%), postcardiotomy acute heart failure ( $n = 5$ ; 12.2%), acute myocardial infarction ( $n = 4$ ; 9.8%), and acute graft rejection ( $n = 4$ ; 9.8%). **Results.** Twenty-seven (65.9%) patients had cardiac arrest in the intensive care unit (ICU) and 14 (34.1%) outside ICU. The interval between femoral artery puncture and ECPR initiation was 4-17 ( $9 \pm 5$ ) minutes, while that between cardiopulmonary resuscitation (CPR) initiation and peripheral VA-ECMO was  $26 \pm 9$  minutes. Atonic seizure developed in 11 (26.8%) of 41 patients while receiving VA-ECMO. Of the 41 patients, 30 (73.2%) had irreversible brain damage. Four (9.8%) patients were discharged from the hospital without neurological or multiple organ dysfunction. In 26 (63.4%) patients (10 (38.5%) women and 16 (61.5%) men) aged 14 to 63 ( $40.7 \pm 15.8$ ) years, ECPR and subsequent treatment resulted in survival to HT while receiving VA-ECMO (duration 1-11 ( $4.0$  [1.5; 5.0]) days). The age of the heart donor (6 (23.1%) women and 20 (76.9%) men) was  $44.0 \pm 9.9$  years, the cumulative Eurotransplant Heart Donor Score was  $16.9 \pm 2.7$ , the Donor Risk Index was  $6.3 \pm 1.5$ , and the estimated incidence of severe primary graft dysfunction (RADIAL scale) was  $15.4 \pm 3.7\%$ . Graft ischemia lasted for  $188 \pm 72$  (170.0 [141.25; 185.0]) minutes. Five (19.2%) recipients developed severe dysfunction, which required continuation of peripheral VA-ECMO in the postperfusion period. The cause of death ( $n = 4$ ; 15.3%) in the early post-HT period was irreversible multiple organ dysfunction. **Conclusion.** In-hospital survival after emergency HT in recipients who underwent ECPR before transplantation is 84.7%.

*Keywords:* cardiac arrest, peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, heart transplantation.

## ВВЕДЕНИЕ

Потенциальные реципиенты сердца относятся к группе повышенного риска внегоспитальной или внутригоспитальной остановки эффективного кровообращения на фоне необратимого заболевания сердца и терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация (эСЛР, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, eCPR), основанная на экстренном подключении пациентов к вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВАЭКМО) в связи с безуспешностью стандартной (конвекционной) СЛР с применением непрямого ручного или автоматического массажа (компрессии) грудной клетки, все чаще стала применяться при внегоспитальной или внутригоспитальной остановке эффективной сердечной деятельности в связи с возможностью гарантированного немедленного восстановления системной гемодинамики и газообмена [2, 3]. Исследования эСЛР демонстрирует лучшие показатели выживаемости пациентов, перенесших

остановку эффективного кровообращения, по сравнению со стандартной СЛР [4].

**Целью исследования** явился анализ результатов трансплантации сердца у пациентов, перенесших остановку эффективного кровообращения, потребовавшую проведения эСЛР.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 41 пациента (14 (34,1%) женщин и 27 (65,9%) мужчин) в возрасте  $42,6 \pm 16,8$  (40,0 [30,5; 54,0]) года, у которых в 2011–2023 гг. произошла внутригоспитальная остановка эффективного кровообращения, потребовавшая эСЛР в связи с отсутствием восстановления сердечного ритма и эффективной гемодинамики на фоне проводимой традиционной (конвекционной) СЛР, что составило 3,4% от общего количества случаев ( $n = 1217$ ) применения ВАЭКМО в нашем лечебном учреждении за анализируемый период.

Внезапная остановка эффективного кровообращения произошла на фоне декомпенсации ХСН ( $n = 19$ ; 46,3%), необратимой дисфункции сердечного транс-

плантата ( $n = 9$ ; 22,0%), посткардиотомной острой сердечной недостаточности ( $n = 5$ ; 12,2%), острой сердечной недостаточности, развившейся вследствие острого инфаркта миокарда ( $n = 4$ ; 9,8%), криза острого отторжения сердечного трансплантата ( $n = 4$ ; 9,8%).

Основным заболеванием ( $n = 41$ ) являлись: ДКМП ( $n = 18$ ; 43,9%), ИБС ( $n = 10$ ; 24,4%), необратимая дисфункция сердечного трансплантата ( $n = 9$ ; 22,0%), отторжение сердечного трансплантата ( $n = 4$ ; 9,8%); 14 (34,1%) были включены в лист ожидания трансплантации сердца (ТС) и находились в стационаре на предтрансплантационном лечении; 9 (22,0%) пациентов находились в стационаре на обследовании по программе потенциального реципиента сердца. Первоначально все пациенты подверглись конвекционной СЛР в соответствии с общепринятыми протоколами с применением непрямого ручного или автоматического массажа (компрессии) грудной клетки [5, 6]. В связи с невозможностью восстановить электрическую активность, насосную функцию сердца и системную гемодинамику в течение 20 мин от начала конвекционной СЛР принимали решение о необходимости проведения эСЛР в соответствии с международными рекомендациями и протоколами [7].

На фоне продолжающегося ручного или автоматического массажа сердца производили пункцию и катетеризацию однопросветными внутрисосудистыми катетерами размером 14–16 G общей бедренной артерии и общей бедренной вены на одной или обеих ногах. У пациентов, которым была предварительно выполнена катетеризация бедренной артерии с целью инвазивного мониторинга артериального давления ( $n = 21$ ), для сокращения времени канюляции бедренных сосудов данный сосудистый доступ использовали для установки артериальной бедренной ЭКМО-канюли. При пункции бедренных сосудов использовали анатомические ориентиры или ультразвуковую навигацию с использованием переносного ультразвукового аппарата. После создания гарантированного сосудистого доступа для последующей канюляции бедренных сосудов с целью антикоагуляции внутривенно вводили 5000 ед. нефракционированного гепарина. Через просвет предварительно установленного в общую бедренную вену однопросветного внутрисосудистого катетера проводили сверхжесткий внутрисосудистый металлический проводник Amplatz Type Super Stiff J-Tip (толщина 0,89 мм, длина 260 см) или его аналог. После последовательной дилатации чрескожного канала производили установку бедренной венозной ЭКМО-канюли на уровне кожной отметки 35–45 см в зависимости от антропометрических параметров пациента. Аналогичным образом производили установку бедренной артериальной ЭКМО-канюли. Затем соединяли установленные бедренные ЭКМО-канюли с контуром ЭКМО и начина-

ли ВАЭКМО с начальными параметрами: объемная скорость кровотока 2,5–4,0 л/мин, поток проточного газа 4,0–8,0 л/мин,  $F_iO_2$  проточного газа 1,0. Сразу после начала ВАЭКМО с целью нейропротекции и предупреждения необратимого повреждения головного мозга производили охлаждение пациента до 35,0–35,5 °C с помощью теплообменного устройства аппарата ЭКМО [8]. С этой же целью головной конец реанимационной кровати приподнимали на уровне 35–45°, использовали обкладывание головы контейнерами со льдом, внутривенное введение маннитола и гипертонического раствора натрия до достижения целевого уровня осмолярности 310 мосмоль/л и натриемии 145–155 ммоль/л [9].

Для ТС использовали сердца от доноров с констатированной смертью головного мозга. Регистрировали наличие и количество факторов расширенного донорства в соответствии с общепринятыми критериями стандартного и расширенного донорства сердца. Количественную оценку степени маргинальности донора сердца производили с помощью шкал Eurotransplant Heart Donor Score, Donor Risk Index, RADIAL score. Вероятность развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата рассчитывали по шкале RADIAL.

Количественные показатели представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ) и медианы с нижним (25-й процентиль) и верхним (75-й процентиль) ( $Me [Q1; Q3]$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех наблюдениях остановка эффективного кровообращения произошла при свидетелях (медицинский персонал, пациенты), у 27 (65,9%) пациентов – в отделении реанимации и интенсивной терапии, у 12 (29,3%) – в палатном отделении, у 2 (4,9%) – в рентгенохирургической операционной. Время дня, когда произошла остановка эффективного кровообращения: у 22 (53,7%) пациентов – от 9 до 18 ч, у 11 (26,8%) – от 18 до 24 ч, у 8 (19,5%) – от 0 до 9 ч.

Первичным зарегистрированным ритмом при подключении к ЭКГ-монитору были: фибрилляция желудочков –  $n = 26$  (63,4%), трепетание желудочков –  $n = 4$  (9,8%), брадиаритмия или асистолия –  $n = 11$  (26,8%).

Во всех наблюдениях началу применения эСЛР предшествовала комплексная СЛР, включая ручную ( $n = 31$ ; 75,6%) и/или автоматическую ( $n = 10$ ; 24,4%) компрессию грудной клетки, установку эндокардиального электрода в связи с асистолией или выраженной брадикардией ( $n = 8$ ; 38,1%).

У 32 (78,0%) пациентов СЛР была начата или продолжена в условиях ОРИТ, так же как и последующие мероприятия по подготовке и подключению ВАЭКМО. У 7 из 12 пациентов, у которых остановка

эффективного кровообращения произошла в палатном отделении, СЛР была продолжена в условиях кардиохирургической операционной. У 8 из данной когорты пациентов (n = 12) с целью непрерывания СЛР и сокращения времени на подключение ВАЭМО пункцию и канюляцию бедренных сосудов выполняли на транспортной тележке-каталке.

Интервал между началом СЛР и началом пункции бедренных сосудов для последующей канюляции составил от 14 до 35 (23 ± 8) мин у пациентов (n = 27) с остановкой эффективного кровообращения в палатном отделении или 4–20 (11 ± 7) мин у пациентов (n = 14) с остановкой эффективного кровообращения в условиях ОРИТ или рентгенохирургической операционной. Во всех наблюдениях выполнили периферическое подключение к аппарату ЭКМО через бедренные сосуды одной (n = 34; 82,9%) или обеих (n = 7; 17,1%) нижних конечностей. Для артериальной канюляции использовали периферическую ЭКМО-канюлю размером 15–19 F, для венозной канюляции – 21–28 F. Начальные параметры ВАЭМО составили: 7167 ± 320 об./мин, экстракорпоральный кровоток – 3,91 ± 0,27 л/мин или 2,14 ± 0,19 л/мин/м<sup>2</sup>, поток проточного газа 5,7 ± 0,9 л/мин, F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> проточного газа – 1,0. Интервал между началом СЛР и началом ВАЭМО составил 26 ± 9 мин, интервал между началом пункции бедренных сосудов и началом эСЛР – 4–17 (9 ± 5) мин. Интервал между началом СЛР и началом ВАЭМО был короче (p = 0,001) у пациентов с остановкой эффективного кровообращения в условиях ОРИТ по сравнению с пациентами с остановкой эффективного кровообращения в условиях палатного отделения (соответственно 22 ± 8 мин против 38 ± 13 мин).

В 100% наблюдений зарегистрировано спонтанное (n = 10; 24,4%) или после повторной антиаритмической или электроимпульсной (дефибрилляция) терапии (n = 30; 75,6%) восстановление сердечного ритма и механической работы сердца (появление пульсовой кривой артериального давления, сокращение желудочков сердца по данным трансторакального или транспищеводного эхокардиографического исследования) в пределах 3–20 мин после начала ВАЭМО. До момента восстановления сердечного ритма и механической активности желудочков сердца продолжали непрямой массаж сердца с целью поддержания перфузии верхней части туловища и декомпрессии камер сердца.

Во всех случаях после инициализации пВАЭМО и окончания активных реанимационных мероприятий выполнили катетеризацию поверхностной бедренной артерии для профилактики ишемии нижней конечности пункционным (n = 33; 80,5%) или открытым хирургическим (n = 8; 19,5%) методом.

У 6 (14,6%) пациентов в связи с клинико-рентгенологическими проявлениями отека легких на фоне прогрессирующего ухудшения систолической функции левого желудочка и развитием отека легких потребовалось чрескожное дренирование левого предсердия с целью устранения объемной перегрузки левых отделов сердца дополнительной венозной дренажной канюлей (18–21 F), установленной через межпредсердную перегородку из чрескожного трансфеморального венозного доступа.

У 11 (26,8%) из 41 пациента на фоне ВАЭМО выявили необратимое повреждение головного мозга с развитием атонической комы и последующего летального исхода (рис.). У 30 (73,2%) из 41 отсу-



Рис. Схема исследования

Fig. Study flow diagram

ствовало необратимое повреждение головного мозга. У 4 (9,8%) пациентов с отторжением сердечного трансплантата ( $n = 3$ ) и посткардиотомной ОСН ( $n = 1$ ) ВАЭКМО была прекращена на 3–6-е сутки, и пациенты были выписаны из стационара без проявлений клинически значимого неврологического дефицита и полиорганной дисфункции.

У 26 (63,4%) пациентов (16 (61,5%) мужчин и 10 (38,5%) женщин) в возрасте от 14 до 63 лет ( $40,7 \pm 15,8$ ) результатом эСЛР и последующего лечения стало дожитие до трансплантации сердца (ТС) на фоне ВАЭКМО. Основным заболеванием у этих пациентов ( $n = 26$ ) была ДКМП ( $n = 12$ ; 46,2%), ИБС ( $n = 7$ ; 26,9%), необратимая дисфункция сердечного трансплантата ( $n = 7$ ; 26,9%). Все пациенты были активизированы и переведены на самостоятельное дыхание на фоне продолжающейся ВАЭКМО с объемной скоростью экстракорпорального кровотока  $3,1 \pm 0,5$  л/мин или  $1,78 \pm 0,46$  л/мин/м<sup>2</sup>. Дополнительно к экстракорпоральной поддержке кровообращения для поддержания системной гемодинамики и остаточной (резидуальной) насосной функции левого желудочка у всех пациентов ( $n = 26$ ) использовали симпатомиметическую кардиотоническую или вазопрессорную терапию: допамин ( $n = 23$ ; 88,5%) в дозировке  $5,7 \pm 2,1$  мкг/кг/мин (или  $6,0$  [4,0; 7,0]), адреналин ( $n = 10$ ; 38,5%) –  $22,0 \pm 12,9$  нг/кг/мин (или  $17,5$  [10,0; 37,75]), добутамин ( $n = 5$ ; 19,2%) –  $4,0 \pm 2,7$  мкг/кг/мин (или  $3,0$  [2,5; 4,0]), норадреналин ( $n = 2$ ) – 50 и 80 нг/кг/мин.

Отсутствие нарушения сознания, грубых расстройств органной функции, электролитных и метаболических нарушений и высокой легочной гипертензии на момент получения извещения о наличии подходящего донорского сердца явилось показанием к выполнению ТС (табл. 1). Продолжительность применения ВАЭКМО у этих пациентов до ТС составила от 1 до 11 суток ( $4,1 \pm 2,9$ ; или  $4,0$  [1,5; 5,0]).

Возраст донора сердца (20 (76,9%) мужчин и 6 (23,1%) женщин) составил  $44,0 \pm 9,9$  года ( $45,0$  [36,0; 52,0]), вес –  $86,8 \pm 14,9$  кг ( $85,0$  [75,0; 100,0]), отношение «вес донора / вес реципиента» –  $1,20 \pm 0,54$  ( $1,10$  [0,90; 1,30]). Причиной смерти головного мозга явилось его травматическое ( $n = 9$ ; 34,6%) или нетравматическое повреждение ( $n = 17$ ; 65,4%). В связи с остановкой эффективного кровообращения 2 (7,7%) донора подверглись СЛР продолжительностью 6 и 11 мин. Длительность ИВЛ составила  $2,4 \pm 1,7$  сут ( $2,0$  [1,0; 3,0]). В 23 (88,5%) наблюдениях в процессе кондиционирования требовалась симпатомиметическая поддержка норадренином ( $n = 23$  (88,5%),  $621 \pm 388$  (550,0 [300,0; 900,0]) нг/кг/мин) и допамином ( $n = 8$ ; 30,8%). Данные эхокардиографического и лабораторного обследования донора сердца ( $n = 26$ ) представлены в табл. 2. У 16 (61,5%) выявлен 1 и более факторов расширенного донорства сердца. Ко-

личество факторов расширенного донорства у этих доноров ( $n = 16$ ) составило  $1,4 \pm 0,4$ . Суммарный оценочный балл по шкале Eurotransplant Heart Donor Score составил  $16,9 \pm 2,7$  ( $16,5$  [15,5; 18,0]), по шкале Donor Risk Index –  $6,3 \pm 1,5$  ( $6,0$  [5,5; 7,75]), предполагаемая частота развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата в соответствии со шкалой RADIAL –  $15,4 \pm 3,7\%$  ( $16,25$  [12,50; 18,50]).

Продолжительность анестезиологического пособия составила  $463 \pm 159$  мин ( $435,0$  [407,5; 482,5]), оперативного вмешательства –  $307 \pm 64$  мин ( $320,0$  [262,5; 358,5]), ишемии сердечного трансплантата –  $188 \pm 72$  мин ( $170,0$  [141,25; 185,0]), искусственного кровообращения –  $119 \pm 39$  мин ( $109,0$  [96,25; 125,0]). Наибольшие дозировки симпатомиметических кардиотоников составили: допамин гидрохлорид ( $n = 26$ ; 100%) –  $6,2 \pm 2,0$  мкг/кг/мин ( $6,0$  [6,0; 7,5]), адреналин гидрохлорид ( $n = 25$ ; 96,2%) –  $42,7 \pm 18,2$  ( $40,0$  [40,0; 60,0]) нг/кг/мин, добутамин гидрохлорид ( $n = 5$ ; 19,2%) –  $4,0 \pm 1,4$  мкг/кг/мин ( $4,0$  [4,0; 4,0]). В предперфузионном периоде количество оборотов центрифужного насоса (ВАЭКМО) и объемная скорость экстракорпорального кровотока составили соответственно  $6778 \pm 358$  об./мин ( $6600$  [6600; 6800]) и  $2,90 \pm 0,44$  л/мин ( $2,80$  [2,60; 3,23]), в конце операции – соответственно  $5274 \pm 711$  об./мин ( $4950$  [4725; 5975]) и  $1,65 \pm 0,75$  л/мин ( $1,50$  [1,13; 2,23]). У 5 (19,2%) реципиентов имелись гемодинамические проявления ранней дисфункции сердечного трансплантата, что потребовало продолжения ВАЭКМО в постперфузионном периоде с объемной скоростью экстракорпорального кровотока более 2,0 л/мин – от 2,3 до 3,7 л/мин ( $3,2 \pm 0,4$ ). Для коррекции периоперационной кровопотери, которая составила  $3499 \pm 3679$  мл ( $2000$  [1550; 4400]), потребовалось проведение трансфузионной терапии, включившей: эритроцитарную массу в объеме  $1735,0 \pm 1173,2$  мл ( $1240,0$  [1052,25; 1798,25]), свежезамороженную плазму –  $2413,2 \pm 2012,9$  мл ( $1820,0$  [1066,25; 2495,0]), тромбоцитарную массу –  $276,4 \pm 135,9$  ( $240,0$  [157,5; 397,5]). Продолжительность искусственной вентиляции легких составила  $12,6 \pm 6,9$  ч ( $12,0$  [9,5; 16,5]), послеоперационного применения ВАЭКМО у пациентов без гемодинамических проявлений ранней дисфункции сердечного трансплантата ( $n = 21$ ) –  $1,8 \pm 0,4$  сут ( $1,8$  [1,6; 1,9]), у пациентов с ранней дисфункцией сердечного трансплантата ( $n = 5$ ) – 4–7 сут ( $5,7 \pm 0,7$ ). Семь (26,9%) пациентов нуждались в послеоперационной заместительной почечной терапии методом постоянной вено-венозной гемофильтрации. В госпитальном периоде умерли 4 (15,3%) реципиента. Причиной летального исхода явилась полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне ( $n = 2$ ) и в отсутствие ( $n = 2$ ) ранней дисфункции сердечного трансплантата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы количество пациентов, включенных в лист ожидания ТС, значимо (более чем на 25%) возросло, что привело к увеличению длительности ожидания ТС и повышению риска развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий. Потенциальные реципиенты сердца, находящиеся на амбулаторном или госпитальном лечении, имеют повышенный риск внезапной смерти вследствие жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и брадиаритмий), особенно в отсутствие имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора [10].

Таблица 1

**Данные ( $M \pm \sigma$  и  $Me$  [Q1; Q3]) предоперационного обследования реципиентов сердца, перенесших экстракорпоральную сердечно-легочную реанимацию на дотрансплантационном этапе ( $n = 26$ )**

**Data ( $M \pm \sigma$  and  $Me$  [Q1; Q3]) from preoperative examination of heart recipients who underwent extracorporeal cardiopulmonary resuscitation at the pre-transplant stage ( $n = 26$ )**

Параметр	Значение
Возраст, пол и антропометрические параметры	
Возраст, лет	40,7 ± 15,8 (39,0 [30,0; 53,0])
Женский пол, n	10 (38,5%)
Рост, см	171,6 ± 10,7 (170,0 [166,6; 176,0])
Вес, кг	73,3 ± 15,9 (77,5 [63,5; 84,25])
Поверхность тела, м <sup>2</sup>	1,87 ± 0,24 (1,90 [1,70; 2,04])
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,6 ± 4,0 (24,80 [22,87; 27,04])
Инвазивное исследование центральной гемодинамики и эхокардиографическое исследование	
АДср., мм рт. ст.	66,8 ± 12,8 (74,5 [66,5; 80,75])
ЧСС в мин	107,7 ± 25,6 (107,5 [86,5; 130,25])
ДПП, мм рт. ст.	8,6 ± 3,4 (8,0 [5,25; 12,0])
ДЛАср., мм рт. ст.	28,5 ± 10,3 (26,0 (20,0; 27,75])
ЗДЛА, мм рт. ст.	20,8 ± 9,9 (20,0 [12,5; 27,75])
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1,57 ± 0,53 (1,50 [1,30; 1,70])
ТПГ, мм рт. ст.	7,7 ± 3,0 (8,0 [5,0; 10,0])
ЛСС, ед. Вуда	2,99 ± 1,94 (2,70 [1,70; 3,30])
Лабораторное обследование	
Нв, г/л	102,6 ± 19,1 (95,0 [90,5; 118,5])
Эритроциты, 10 <sup>9</sup> /л	3,6 ± 0,7 (3,4 [3,18; 3,76])
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	139,4 ± 103,0 (102,0 [79,25; 191,25])
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	11,7 ± 6,1 (10,1 [7,08; 15,68])
Альбумин, г/л	36,1 ± 6,8 (35,0 [32,5; 40,0])
Общий белок, г/л	62,4 ± 10,7 (35,0 [32,5; 40,0])
Мочевина, ммоль/л	11,4 ± 5,8 (10,1 [7,43; 14,4])
Креатинин, мкмоль/л	111,1 ± 49,1 (110,0 [85,58; 131,80])
Общий билирубин, мкмоль/л	50,7 ± 43,6 (33,4 [17,48; 80,97])
АЛТ, ед./л	66,9 ± 122,4 (36,6 [26,0; 48,28])
АСТ, ед./л	82,0 ± 123,8 (36,0 [33,0; 38,0])
МНО	1,47 ± 0,17 (1,40 [1,34; 1,58])
pH <sub>v</sub>	7,43 ± 0,09 (7,40 [7,40; 7,50])
BE <sub>v</sub> , ммоль/л	1,6 ± 3,7 (2,6 [-0,9; 3,4])
P <sub>v</sub> O <sub>2</sub> , мм рт. ст.	33,6 ± 6,6 (33,8 [28,1; 37,5])
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> , %	60,9 ± 15,8 (58,7 [46,5; 71,5])
Лактат крови, ммоль/л	2,1 ± 1,7 (1,4 [1,0; 2,4])
Na <sup>+</sup> крови, ммоль/л	138,3 ± 3,1 (138,0 [136,0; 141,0])

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела; АДср. – среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДПП – давление правого предсердия; ДЛАср. – среднее давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СИ – сердечный индекс; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

*Note.* ИМТ – body mass index; АДср. – mean arterial pressure; ЧСС – heart rate; ДПП – right atrial pressure; ДЛАср. – mean pulmonary artery pressure; ЗДЛА – pulmonary capillary wedge pressure; СИ – cardiac index; ТПГ – transpulmonary pressure gradient; ЛСС – pulmonary artery pressure.

Характер основного заболевания (дилатационная или ишемическая кардиомиопатия) не влияет на частоту внезапной смерти у данной категории пациентов.

На внезапную остановку эффективного кровообращения приходится до 40–70% всех случаев летального исхода у пациентов, ожидающих ТС [10]. Несмотря на снижение риска летального исхода на 13% и более на этапе ожидания донорского сердца при использовании имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, летальность потенциальных реципиентов сердца от внезапной остановки эффективного кровообращения остается высокой [11]. Одной из причин этого является отсутствие показаний для рутинного использования кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ХСН и 4 ФК в связи с большей долей летальных исходов не от внезапной остановки эффективного кровообращения [12]. В соответствии с международными рекомендациями имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана потенциальным реципиентам сердца, находящимся на амбулаторном лечении (класс и уровень доказательности соответственно IIa и C) [13].

эСЛР обеспечивает не только быстрое восстановление системного кровообращения и коррекцию сопутствующих нарушений газового состава крови, но и создает временные условия для установления возможных причин, вызвавших внезапную остановку сердечной деятельности, и для проведения целенаправленных лечебных мероприятий [2].

Внедрение методики эСЛР привело к улучшению ранней и отдаленной выживаемости пациентов с внезапной остановкой эффективной сердечной деятельности и неврологического исхода по сравнению со стандартной СЛР, основанной на ручной или автоматической компрессии грудной клетки [14].

Результативность эСЛР колеблется в широких пределах, так, благоприятный неврологический исход и выживаемость пациентов составляют соответственно от 0,33 до 70,4% и от 0,24 до 43,1% [3]. По данным регистра ELSO, за весь период наблюдения задокументировано 28 007 случаев эСЛР у взрослых, детей и новорожденных, что составило 12,6% от общего количества наблюдений (n = 222 383) [15]. Выживаемость взрослых пациентов, детей и

Таблица 2

**Данные (M ± σ и медиана с межквартильными интервалами) обследования донора сердца при трансплантации реципиентам, перенесшим экстракорпоральную сердечно-легочную реанимацию на дотрансплантационном этапе (n = 26)**

**Data (M ± σ and median with interquartile intervals) obtained from heart donor examination at transplantation to recipients who underwent ECPR at the pre-transplant stage (n = 26)**

Параметр	Значение
Параметры эхокардиографического исследования	
Аорта, см	3,1 ± 0,4 (3,0 [2,8; 3,5])
Левое предсердие, см	3,9 ± 10,7 (170,0 [166,6; 176,0])
Правый желудочек, см	2,5 ± 0,2 (2,50 [2,40; 84,25])
МЖП, см	1,15 ± 0,16 (1,10 [1,00; 1,20])
КДОЛЖ, мл	96,6 ± 32,1 (88,0 [80,0; 102,0])
УО, мл	60,5 ± 20,2 (58,0 [63,0; 68,0])
ФИЛЖ, %	64,4 ± 7,0 (65,0 [63,0; 68,0])
Митральный клапан (регургитация), степень	1,0 ± 0,3 (1,0 [1,0; 1,0])
Трикуспидальный клапан (регургитация), степень	0,94 ± 0,17 (1,0 [1,0; 1,0])
Лабораторное обследование	
Нб, г/л	102,6 ± 19,1 (95,0 [90,5; 118,5])
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	12,4 ± 3,2 (12,5 [11,0; 13,75])
Общий белок, г/л	65,6 ± 7,5 (67,0 [60,0; 72,5])
Мочевина, ммоль/л	6,8 ± 2,9 (5,20 [3,50; 7,40])
Креатинин, мкмоль/л	97,8 ± 23,9 (87,5 [72,25; 98,5])
Общий билирубин, мкмоль/л	50,7 ± 43,6 (33,4 [17,48; 80,97])
Глюкоза крови, ммоль/л	10,8 ± 4,7 (8,9 [7,5; 11,5])
Тропонин I, пг/мл	0,19 ± 0,08 (0,10 [0,02; 0,45])
pH <sub>v</sub>	7,44 ± 0,16 (7,40 [7,30; 7,50])
BE <sub>v</sub> , ммоль/л	2,2 ± 1,5 (2,3 [0,55; 3,25])

*Примечание.* МЖП – межжелудочковая перегородка; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; УО – ударный объем; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; Нб – гемоглобин.

*Note.* МЖП – interventricular septum; КДОЛЖ – left ventricular end-diastolic volume; УО – stroke volume; ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction; Нб – hemoglobin.

новорожденных, перенесших эСЛР, составила соответственно 30, 41 и 42%. В большинстве зарегистрированных наблюдений остановка эффективного кровообращения произошла во внутрибольничных условиях [15].

Показатели неврологического исхода и выживаемости пациентов, перенесших эСЛР при внутригоспитальной остановке эффективного кровообращения, выше по сравнению с внегоспитальной остановкой сердечной деятельности и составляют 20–40% [16]. Результативность эСЛР при внутригоспитальном прекращении эффективной сердечной деятельности во многом зависит от длительности и протокола проведения реанимационных мероприятий [17]. В исследовании J.A. Bartos et al. (2020 г.) установлено, что эСЛР при продолжительности не более 60 мин сопровождалась более благоприятным неврологическим и функциональным исходом по сравнению с традиционной СЛР [18]. Также было выявлено, что после 30 мин от начала СЛР каждые последующие 10 мин увеличения ее продолжительности снижают выживаемость пациентов на 25%. На результативность эСЛР влияют выраженность исходных метаболических нарушений (рН, лактат крови), возраст пациента, соблюдение протокола гипотермии, быстрота выполнения коронароангиографии и внутрикоронарного вмешательства (ангиопластика, стентирование) при коронароангиогенной причине внезапной смерти [2]. Комбинация пожилого возраста и длительного периода неэффективной гемодинамики, предшествующего эСЛР, оказывает выраженное негативное влияние на эффективность реанимационных мероприятий и последующей интенсивной терапии [19].

Разработаны критерии предполагаемой успешной эСЛР у пациентов с внезапной остановкой кровообращения: отсутствие системного кровотока менее 5 мин до начала СЛР («no-flow» time); низкий системный кровоток менее 60 мин до начала СЛР («low-flow» time); остановка эффективного кровообращения при свидетелях; возраст пациента менее 60–65 лет; восстановление сердечного ритма с помощью электроимпульсной терапии [20]. В связи с большим количеством факторов, влияющих на результативность эСЛР при внутригоспитальном прекращении эффективного кровообращения, была разработана шкала RESCUE-INCA mortality prediction score, основанная на балльной оценке 6 факторов риска летального исхода у пациентов, подвергшихся эСЛР: 1) возраст; 2) наличие предсуществующей почечной недостаточности; 3) категория основного заболевания (кардиологическая; кардиохирургическая; некардиохирургическая); 4) время суток остановки эффективной сердечной деятельности; 5) зарегистрированный сердечный ритм на момент начала эСЛР; 6) продолжительность остановки эффективной сер-

дечной деятельности [21]. Величина оценочных баллов варьировалась от –11 до +13 и при величине более 0 баллов указывала на 50% вероятность летального исхода, при 20 баллах – более 75%, при 40 баллах – более 85%. Международной организацией Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) разработаны протоколы эСЛР для разных возрастных категорий пациентов и их ведения в постреанимационном периоде [7].

Показано влияние ежегодного объема ЭКМО-процедур на результативность программы эСЛР. Госпитали с количеством применения ЭКМО в год более 30 случаев демонстрируют лучшие показатели выживаемости пациентов, перенесших эСЛР, в связи с опытом канюляции и ведения пациентов [22]. Для повышения результативности эСЛР рекомендовано создание специализированных эСЛР-команд, включающих следующий врачебный состав: врач анестезиолог-реаниматолог; врач, специализирующийся на чрескожной и открытой (хирургической) канюляции бедренных сосудов; врач-кардиолог, специализирующийся на неотложных состояниях и лечении сердечной недостаточности) [23]. Кроме того, предполагается кооперация с кардиошоковой командой.

В связи с высокой стоимостью лечения пациентов, подвергшихся эСЛР, составляющей от 12 000 до 156 000 EUR, этот вид высокотехнологичной реанимационной медицинской помощи остается недоступным для медицинских учреждений с ограниченным бюджетным финансированием [3].

Наше исследование демонстрирует высокую результативность эСЛР у кандидатов и реципиентов сердца с интрагоспитальной остановкой эффективного кровообращения. Ежегодное количество процедур применения ВАЭКМО при реализации программ трансплантации сердца, трансплантации легких, а также при посткардиотомной ОСН и других неотложных состояниях превышает 80 в нашем центре. Многолетний опыт чрескожной канюляции бедренных сосудов при применении ВАЭКМО как метода краткосрочной МПК перед ТС создал предпосылки для быстрого подключения пациентов к контуру ВАЭКМО на фоне проводимой ручной или автоматической компрессии грудной клетки и комплекса СЛР. У 73,2% пациентов удалось избежать не только необратимого повреждения головного мозга, но и полиорганных нарушений, что создало предпосылки для выполнения неотложной первичной или повторной ТС у 63,4% пациентов. Несмотря на тяжесть предтрансплантационного периода, применение краткосрочной МПК, использование в 61,5% наблюдений сердец от доноров с наличием одного или нескольких факторов расширенного донорства, развитие ранней дисфункции у 19,2% реципиентов, показатель выживаемости в госпитальном периоде после ТС составил 84,7%. Наши результаты сопос-

тавимы или даже лучше показателей неотложной ТС в трансплантационных центрах, выполняющих пересадку сердца у пациентов с предтрансплантационной МПК методом ВАЭМО [24–26].

## ВЫВОДЫ

1. В 100% наблюдений при внутригоспитальной остановке эффективного кровообращения экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация, основанная на периферической ВАЭМО, сопровождается восстановлением сердечной деятельности.
2. Частота необратимого повреждения головного мозга у пациентов, перенесших ЭСЛР в связи с интрагоспитальной остановкой эффективного кровообращения, развившейся при свидетелях (медицинский или обслуживающий персонал, пациенты), составляет 26,8%.
3. У 73,2% пациентов, перенесших интрагоспитальную остановку эффективного кровообращения при свидетелях с последующей экстракорпоральной сердечно-легочной реанимацией, постреанимационный период характеризуется полным восстановлением сознания и отсутствием выраженных полиорганных осложнений, что явилось основанием для последующей трансплантации сердца (63,4%) или выписки из стационара (9,8%).
4. Выживаемость реципиентов в госпитальном периоде после неотложной трансплантации сердца у реципиентов, перенесших экстракорпоральную сердечно-легочную реанимацию до трансплантации, составляет 84,7%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Grigioni F, Boriani G, Barbieri A, Russo A, Reggiani L, Bursi F et al. Relevance of cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac death on timing of heart transplantation. *Clin Transplant*. 2006; 20 (6): 684–688.
2. Abrams D, MacLaren G, Lorusso R, Price S, Yannopoulos D, Vercaemst L et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults: evidence and implications. *Intensive Care Med*. 2022; 48 (1): 1–15.
3. Holmberg MJ, Granfeldt A, Guerguerian AM, Sandroni C, Hsu CH, Gardner RM et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest: an updated systemic review. *Resuscitation*. 2023; 182: 109665.
4. Kim SJ, Kim HJ, Lee HY, Ahn HS, Lee SW. Comparing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with conventional cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Resuscitation*. 2016; 103: 106–116.
5. Cave DM, Gazmuri RJ, Otto CW, Nadkarni VM, Cheng A, Brooks SC et al. Part 7: CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010; 122 (18 suppl 3): S720–S728.
6. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015. Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015; 95: 1–80.
7. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021; 67 (3): 221–228.
8. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013; 369 (23): 2197–2206.
9. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. 2020; 32 (3): 647–666.
10. Nägele H., Rödiger W. Sudden death and tailored medical therapy in elective candidates for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1999; 18 (9): 869–876.
11. Vakil K, Duval S, Cogswell R, Eckman P, Levy WC, Anand I et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillators on mortality among patients awaiting heart transplantation: An UNOS/OPTN Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3 (1): 33–40.
12. Bastante Valiente T, Cano MJ, Delgado JF, Gil ML, Arribas F, Sánchez MA et al. Defibrillator implantation for the primary prevention of sudden death in patients awaiting cardiac transplantation: one center's experience. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64 (3): 240–242.
13. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into ACCF/AHA/HRS guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (3): e6–e75.
14. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connert J, Murray TA et al. Advanced reperfusion strategies for patients without-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single center, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2020; 396 (10265): 1807–1816.
15. [elso.org/registry/elsoliveregistrydashboard.aspx](https://www.elso.org/registry/elsoliveregistrydashboard.aspx).
16. D'Arrigo S, Cacciola S, Dennis M, Jung C, Kagawa E, Antonelli M, Sandroni C. Predictors of favourable outcome after in-hospital cardiac arrest treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a systemic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017; 121: 62–70.
17. Goldberger ZD, Chan PS, Berg RA, Kronick SL, Cooke CR, Lu M et al. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study. *Lancet*. 2012; 380 (9852): 1473–1481.
18. Bartos JA, Grunau B, Carlson C, Duval S, Ripeckyj A, Kalra R et al. Improved survival with extracorporeal car-

- diopulmonary resuscitation despite progressive metabolic derangement associated with prolonged resuscitation. *Circulation*. 2020; 141 (11): 877–886.
19. Matsuyama T, Irisawa T, Yamada T, Hayakawa K, Yoshiya K, Noguchi K et al. Impact of low-flow duration on favorable neurological outcomes of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter prospective study. *Circulation*. 2020; 141 (12): 1031–1033.
  20. Djordjevic I, Gaisendrees C, Adler C, Eghbalzadeh K, Braumann S, Ivanov B et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: first results and outcomes of a new established ECRP program in a large population area. *Perfusion*. 2022; 37 (3): 249–256.
  21. Tonna JE, Selzman CH, Girotra S, Presson AP, Thiagarajan RR, Becker LB et al. Resuscitation using ECRP during in-hospital cardiac arrest (RESCUE-IHCA) mortality prediction score and external validation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022; 15 (3): 237–247.
  22. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, Annich GM. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191 (8): 894–901.
  23. Michalakes PC, DeNino WF, Jara CB, Afari ME, Geller BJ. Building an extracorporeal cardiopulmonary resuscitation program at high-volume extracorporeal membrane oxygenation center. *J Extra Corpor Technol*. 2023; 55 (4): 185–188.
  24. Coutance G, Jacob N, Demondion P, Nguyen LS, Bouglé A, Bréchet N et al. Favorable outcomes of a direct heart transplantation strategy in selected patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *Crit Care Med*. 2019; 48: 498–506.
  25. Fukuhara S, Takeda K, Kurlansky PA, Naka Y, Takayama H. Extracorporeal membrane oxygenation as a direct bridge to heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155 (4): 1607–1618.
  26. López-Vilella R, Sánchez-Lázaro I, Moncho AP, Peregrina MT, Guillén MP, Jáuregui IZ et al. Analysis of the intrahospital and long-term survival of heart transplant patients with a short-term mechanical assistance device. *Transplant Proc*. 2021; 53 (9): 2728–2730.

Статья поступила в редакцию 15.07.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 15.07.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-110-121

## ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В КУЗБАССЕ

Л.С. Барбараши<sup>1</sup>, О.Л. Барбараши<sup>1, 2</sup>, Е.В. Григорьев<sup>1, 2</sup>, Д.Л. Шукевич<sup>1, 2</sup>, Т.Б. Печерина<sup>1</sup>, М.Г. Зинец<sup>1</sup>, А.В. Сотников<sup>1</sup>, И.К. Халивопуло<sup>1</sup>, Т.С. Головина<sup>1</sup>, Е.М. Кургузова<sup>1</sup>, А.В. Иванова<sup>1</sup>, Ю.С. Игнатова<sup>1</sup>, А.В. Юркина<sup>1</sup>, Д.П. Голубовская<sup>1</sup>, П.Г. Парфенов<sup>1</sup>, Ю.И. Гусельникова<sup>1</sup>, Е.В. Дрень<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация

**Введение.** Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) является «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью (СН), обеспечивающим наилучшие показатели выживаемости и качества жизни. В России в последние годы наблюдается значительное увеличение числа ОТС и других органов. При этом отмечается снижение периоперационной смертности и улучшение выживаемости в отдаленном периоде после ОТС. **Цель исследования:** анализ результатов ОТС в Кузбассе за 10-летний период. **Материал и методы.** С января 2013-го по декабрь 2023 г. в НИИ КПССЗ было выполнено 72 ОТС (36,7% от включенных в лист ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) за 10 лет). Медиана возраста реципиентов (61 мужчина и 11 женщин) составила 56 [50,5; 61,0] лет. Среди этиологических причин терминальной СН преобладающей явилась ишемическая кардиомиопатия – 65,3% (n = 47) реципиентов, в то время как дилатационная кардиомиопатия была представлена у 25% (n = 18) реципиентов. На долю прочих кардиомиопатий приходилось 9,7% (n = 7) пациентов. **Результаты.** Всего за 10 лет в ЛОТС было включено 196 пациентов с терминальной СН, из них 74 (37,8%) пациента не дожили до ОТС. Среднее время нахождения в ЛОТС составило 173 дня (5,77 мес.), что несколько больше в сравнении с данными европейских регистров, среднее время ожидания ОТС в которых составляет 3,9 мес. Смертность пациентов в ЛОТС – 19,6%. Средние показатели госпитальной летальности среди пациентов после ОТС за 10 лет составили 16,7%, годовой – 15,3%, что соответствует мировым трендам для данной высокотехнологичной медицинской помощи. Кумулятивная доля выживших на конец 2023 года – 51,4% (36 пациентов после ОТС). Медиана продолжительности госпитализации составила 28 дней, из них длительность нахождения в отделении реанимации – 14 суток. Время аноксии донорского сердца составило 112 [85,25; 170,5] мин, время искусственного кровообращения – 145 [124; 169,5] мин. Потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации была у 10 пациентов (13,9%), в экстракорпоральной коррекции гомеостаза – в 8,3% случаев. **Заключение.** Успешные результаты десятилетнего опыта работы НИИ КПССЗ подтверждают необходимость развития программы ОТС в Кузбассе как «золотого стандарта» лечения пациентов с терминальной СН.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, сердечная недостаточность, органное донорство.

**Для корреспонденции:** Игнатова Юлия Сергеевна. Адрес: 650002, Кемерово, б-р акад. Л.С. Барбараша, 6. Тел. (905) 948-90-15. E-mail: julia-smolina@mail.ru.

**Corresponding author:** Julia Ignatova. Address: 6, Barbarash boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (905) 948-90-15. E-mail: julia-smolina@mail.ru

## 10-YEAR EXPERIENCE IN ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION IN KUZBASS

L.S. Barbarash<sup>1</sup>, O.L. Barbarash<sup>1, 2</sup>, E.V. Grigoriev<sup>1, 2</sup>, D.L. Shukevich<sup>1, 2</sup>, T.B. Pecherina<sup>1</sup>, M.G. Zinets<sup>1</sup>, A.V. Sotnikov<sup>1</sup>, I.K. Halivopulo<sup>1</sup>, T.S. Golovina<sup>1</sup>, E.M. Kurguzova<sup>1</sup>, A.V. Ivanova<sup>1</sup>, Yu.S. Ignatova<sup>1</sup>, A.V. Yurkina<sup>1</sup>, D.P. Golubovskaya<sup>1</sup>, P.G. Parfenov<sup>1</sup>, Yu.I. Guselnikova<sup>1</sup>, E.V. Dren<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Background.** Orthotopic heart transplantation (OHT) is the gold standard treatment for individuals with end-stage heart failure (HF), providing the best survival and quality of life. In Russia, the number of OHT procedures and transplantation of other organs have significantly increased in recent years. At the same time, there is lower perioperative mortality and higher survival in the post-OHT long-period. **Objective:** to analyze OHT outcomes in Kuzbass over a 10-year period. **Material and methods.** From January 2013 to December 2023, 72 OHTs (36.7% of those included on the heart transplant waiting list (HTWL) over a 10-year period) were performed at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Recipient median age was 56 [50.5; 61.0] years, which included 61 men and 11 women. Among the etiologic causes of end-stage HF, ischemic cardiomyopathy was predominant in 65.3% (n = 47) of recipients, whereas dilated cardiomyopathy was present in 25% (n = 18) of recipients. Other cardiomyopathies accounted for 9.7% (n = 7). **Results.** A total of 196 patients with end-stage HF were included in the HTWL over a 10-year period; 74 (37.8%) of these did not live to get a transplant. The waitlist time was 173 days (5.77 months) – which is slightly longer than the average waiting time of 3.9 months for OHT according to data from European registries. Waitlist mortality was 19.6%. The 10-year average in-hospital mortality rates among patients after OHT were 16.7% and 1-year mortality was 15.3%. These rates are consistent with worldwide trends for this high-tech medical care. Cumulative survival at the end of 2023 was 51.4% (36 patients after OHT). Median length of stay in the hospital was 28 days, with 14 days spent in the intensive care unit. Donor heart anoxia time was 112 [85.25; 170.5] minutes, and cardiopulmonary bypass time was 145 [124; 169.5] minutes. Ten patients (13.9%) required extracorporeal membrane oxygenation, while 8.3% of cases required extracorporeal homeostasis correction. **Conclusion.** The 10 years of successful experience at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases validates the need to develop the OHT program in Kuzbass as a gold standard for treating end-stage HF.

*Keywords:* heart transplantation, heart failure, organ donation.

Сердечная недостаточность (СН) является быстро растущей проблемой здравоохранения в мире, распространенность которой составляет 64 миллиона человек, и по-прежнему ассоциируется с высокой смертностью и заболеваемостью, низким качеством жизни [1]. Прогнозируется, что распространенность СН будет прогрессивно увеличиваться ввиду нарастающего старения населения [1]. Исследование репрезентативной выборки европейской части Российской Федерации (РФ) (ЭПОХА–ХСН) также продемонстрировало значительное увеличение числа пациентов с хронической СН (ХСН) за последние 16 лет – с 4,9 до 8,5%. При этом абсолютное число пациентов, страдающих ХСН, увеличилось с 1998 года более чем в 2 раза (с 7,18 до 12,35 млн человек), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV функциональных классов (ФК) – с 1,8 до 3,1% (с 1,76 до 4,5 млн человек) [2].

Несмотря на внедрение новых терапевтических стратегий лечения СН, доля пациентов, достигаю-

щих терминальной стадии СН, неуклонно растет. По данным крупных метаанализов, чуть менее 10% пациентов страдают от терминальной СН, характеризующейся III–IV ФК Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), несмотря на оптимальное лечение [3]. Терминальная стадия СН ассоциируется с высокой смертностью, которая превышает 50% в течение года после установки диагноза [3]. Для пациентов с тяжелой СН трансплантация сердца или левожелудочковые вспомогательные устройства (LVAD) являются наиболее успешными и наиболее часто рекомендуемыми методами лечения [3]. По данным Глобального регистра трансплантированных органов ВОЗ, трансплантация органов выполняется в 104 странах мира, численность населения которых составляет 90% от общей численности населения в мире [4]. По последним данным, собранным Глобальной обсерваторией по донорству и трансплантации, в мире ежегодно проводится более 150 000 операций

по пересадке органов, что на 52% больше по сравнению с данными за 2010 г.<sup>1</sup>

Ортопическая трансплантация сердца (ОТС) является «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной СН, обеспечивающим наилучшие показатели выживаемости и качества жизни [5]. Ежегодно во всем мире выполняется более 6000 трансплантаций сердца, при этом годовая выживаемость после трансплантации сердца составляет около 85%, а медиана выживаемости в настоящее время превышает 12 лет [6, 7]. Анализ результатов Международного регистра трансплантатов органов грудной клетки Международного общества трансплантации сердца и легких (The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation) продемонстрировал, что число случаев ОТС во всем мире выросло за последние пару десятилетий с одновременным улучшением результатов после оперативного лечения [8]. Тем не менее имеются ограничения для отбора в лист ожидания и реализации данного метода в реальной клинической практике, в том числе ввиду ограничений донорской активности.

В России в последние годы наблюдается значительное увеличение числа трансплантаций сердца и других органов. При этом отмечается снижение периоперационной смертности и улучшение выживаемости в отдаленном периоде после трансплантации сердца [9, 10].

В Кузбассе первая операция по пересадке сердца была проведена 31 января 2013 года под руководством академика РАН Леонида Семеновича Барбараша, основателя Кузбасского кардиологического центра. При поддержке Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (Москва, руководитель академик РАН Сергей Владимирович Готье) Кемерово стал первым городом в России с населением менее 1 млн человек, получившим такой опыт.

**Цель исследования:** анализ результатов ОТС в Кузбассе за 10-летний период.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках ретро- и проспективного этапов регистрового исследования, организованного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), был проведен сбор и анализ данных по результатам работы: листа ожидания на трансплантацию сердца (ЛОТС) и регистра пациентов после ОТС. Исследование было выполнено в

соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом учреждения. Конфликт интересов не заявлялся.

Реципиенты были представлены терминальной стадией ХСН (согласно клиническим рекомендациям РФ с критериями/показаниями к ОТС): рефрактерность к оптимальной медикаментозной терапии и прогноз однолетней выживаемости без ОТС <50%; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 20%; давление заклинивания в легочной артерии >20 мм рт. ст.; снижение пикового потребления кислорода (пик  $VO_2$ ) <12 мл/кг/мин у пациентов, не получающих бета-адреноблокаторы, или <14 мл/кг/мин на фоне приема максимально переносимой дозы бета-адреноблокаторов; признаки тяжелой ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые значительно ограничивают повседневную деятельность при невозможности проведения реваскуляризации методами коронарного шунтирования или чрескожной ангиопластики коронарных артерий; рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, рефрактерные к медикаментозной терапии, а также к электрофизиологическим методам лечения (катетерная абляция и/или имплантация кардиовертера-дефибриллятора – КДФ) [9, 11, 12].

**Основным противопоказанием для включения в ЛОТС были [11, 12]:**

- высокое сосудистое сопротивление малого круга кровообращения (более 5 ед. Вуда) без эффекта на ингаляцию вазодилататоров;
- ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup>;
- возраст старше 80 лет при наличии сопутствующих заболеваний, повышающих периоперационный риск и ограничивающих отдаленный прогноз;
- выраженный атеросклероз сонных, мозговых и периферических артерий, сопровождающийся ишемией органов и тканей при невозможности хирургического лечения;
- легочная гипертензия с транспульмональным градиентом >15 мм рт. ст. или легочно-сосудистым сопротивлением >5 единиц Вуда, рефрактерная к медикаментозной терапии (НО, силденафил) и/или механической поддержке кровообращения;
- выраженные нарушения функции печени и/или почек;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, саркоидоз или системный амилоидоз).

С января 2013-го по декабрь 2023 г. в НИИ КПССЗ было выполнено 72 ОТС (36,7% от вклю-

<sup>1</sup> [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA75/A75\\_41-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_41-ru.pdf).

Таблица 1

**Характеристика реципиентов**  
**Recipient characteristics**

Показатель		Результат
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]		56 [50,5; 61,0]
Мужчины, n (%)		61 (84,7)
Женщины, n (%)		11 (14,3)
Количество дней в ЛОТС		140 [48,0; 339,8]
UNOS-2, n (%)		72 (100)
<b>Генез сердечной недостаточности</b>		
ИКМП, n (%)		47 (65,3)
ДКМП, n (%)		18 (25,0)
Прочие КМП, n (%)		7 (9,7)
<b>Анамнез заболевания и факторы риска</b>		
ФК ХСН, n (%)	ФК III	56 (77,8)
	ФК IV	16 (22,2)
АГ, n (%)		51 (61,3)
ФП-ТП, n (%)		28 (38,9)
Желудочковые НРС, n (%)		43 (59,7)
Нарушения проводимости сердца, n (%)		21 (29,2)
ЭКС, n (%)		5 (6,9)
КДФ, n (%)		24 (33,3)
CRT-D, n (%)		9 (12,5)
ЧКВ, n (%)		27 (37,5)
КШ, n (%)		11 (15,3)
СД/НТГ, n (%)		13 (18,1)
Гипер/дислипидемия, n (%)		40 (55,6)
ХБП С3а/С3б, n (%)		14 (19,4)
ОНМК, n (%)		8 (11,1)
ХОБЛ/БА, n (%)		5 (6,9)
Курение, n (%)		8 (11,1)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me [LQ; UQ]		26,4 [22,7; 29,1]

*Примечание.* ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; КМП – кардиомиопатия; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий; НРС – нарушения ритма сердца; ЭКС – электрокардиостимулятор; КДФ – кардиовертер-дефибриллятор; CRT-D – кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; СД – сахарный диабет; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; ХБП – хроническая болезнь почек; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела.

*Note.* LOTC – heart transplant waiting list; ИКМП – ischemic cardiomyopathy; ДКМП – dilated cardiomyopathy; КМП – cardiomyopathies; ФК – functional class; ХСН – chronic heart failure; АГ – arterial hypertension; ФП – atrial fibrillation; ТП – atrial flutter; НРС – ventricular arrhythmia; ЭКС – pacemaker; КДФ – implantable cardioverter-defibrillators; CRT-D – cardiac resynchronization therapy with defibrillator; ЧКВ – percutaneous coronary intervention; КШ – coronary artery bypass grafting; СД – diabetes mellitus; НТГ – carbohydrate intolerance; ХБП – chronic kidney disease; ОНМК – acute cerebrovascular accident; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease; БА – bronchial asthma; ИМТ – body mass index.

ченных в ЛОТС за 10 лет). Медиана возраста пациентов (61 мужчина и 11 женщин) составила 56 [50,5; 61,0] лет (табл. 1). Среди этиологических причин терминальной СН преобладающей явилась ишемическая кардиомиопатия – 47 (65,3%) реципиентов, в то время как дилатационная кардиомиопатия была представлена у 18 (25%) реципиентов. На долю прочих кардиомиопатий приходилось 7 (9,7%) пациентов. Большинство реципиентов были представлены традиционным фенотипом больного сердечно-сосудистым заболеванием: артериальная гипертензия – 51 (61,3%), гипер- и дислипидемия – 40 (55,6%), реваскуляризация в анамнезе – 38 (52,8%), нарушения ритма сердца (из них фибрилляция предсердий (ФП) / трепетание предсердий (ТП) – 38,9%, а также желудочковые нарушения ритма сердца (59,7%). КДФ были имплантированы 24 (33,3%) больным и 7 (9,7%) – КДФ с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT-D). По данным выполнения теста 6-минутной ходьбы, ХСН была представлена III (77,8%) и IV (22,2%) ФК по NYHA. Все реципиенты соответствовали статусу неотложности в ЛОТС (по UNOS) – 2.

Большинство пациентов были прооперированы по биатриальной методике (n = 71, 98,6%), и один пациент – по бикавальной методике (n = 1, 1,4%).

Были оценены конечные точки госпитального и годового этапов наблюдения:

- госпитальные (нарушения ритма и проводимости трансплантационного сердца; отторжение трансплантата и его дисфункция; инфекционные осложнения; кровотечения; синдром полиорганной недостаточности (СПОН); почечная дисфункция; острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА); инфаркт миокарда (ИМ); потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО); передозировка такролимуса; смерть);
- годовые (нарушения ритма и проводимости трансплантационного сердца; отторжение трансплантата и его дисфункция; инфекционные осложнения; кровотечения; СПОН; почечная дисфункция; ОНМК/ТИА; ИМ; сахарный диабет; онкология; хроническая/острая почечная недостаточность; потребность в ЭКМО; болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС); передозировка такролимуса; повторные госпитализации; смерть).

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения «STATISTICA 10.0» (StatSoftInc., USA). С целью надежной оценки соответствия изучаемого признака закону нормального распределения использовался критерий Лиллиефорса (если полученное значение  $p > 0,05$ , распределение

исследуемого признака считалось нормальным) и проверка на симметричность. Результаты представлены в виде медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей [LQ; UQ] для распределения, не отвечающего нормам нормального распределения. Критерием статистической значимости полученных выводов считали  $p < 0,05$ , рассчитанным с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни для независимых выборок, Вилкоксона для зависимых выборок. Для построения функции выживаемости был применен анализ Каплана–Майера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ 10-летнего периода проведения трансплантации сердца продемонстрировал неуклонный рост в количестве проведенных вмешательств в Кузбассе. В 2023 г. проведено рекордное количество операций – 13 ОТС, при этом 2 из них были проведены одновременно (рис. 1).

ЛОТС ежегодно представлен в среднем 29,6 пациентами (min/max: 21/44 пациента) – рис. 2. Всего за 10 лет в ЛОТС было включено 196 пациентов с терминальной ХСН, из них 74 (37,8%) пациента не дожили до ОТС. Среднее время нахождения в ЛОТС составило 173 дня (5,77 мес.) – что несколько больше в сравнении с данными европейских регистров, среднее время ожидания ОТС в которых составляет 3,9 мес. [13]. Смертность пациентов в

ЛОТС – 19,6%, при этом минимальная смертность приходилась на 2014 г. – 6,7% и 2023 г. – 7,5%; в то время как максимальная – на 2019 и 2020 гг.: 43,3 и 37,5% соответственно. Увеличение показателей смертности в 2019–2020 гг. было ассоциировано с пандемией COVID-19, особенно среди пациентов с терминальной ХСН. При полиномиальном анализе смертности среди реципиентов, включенных в ЛОТС, отмечается ее снижение с 2021 г. и увеличение тренда дожития до ОТС – предположительно связано с применением новых классов препаратов (ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) в лечении пациентов с СН и низкой ФВ (СНнФВ).

Средние показатели госпитальной летальности среди пациентов после ОТС за 10 лет составили 16,7%, годовой – 15,3%, что соответствует мировым трендам для данной высокотехнологичной медицинской помощи [14, 15]. Кумулятивная доля выживших на конец 2023 года составила 51,4% (36 пациентов после ОТС).

Медиана продолжительности госпитализации составила 28 дней, из них длительность нахождения в отделении реанимации – 14 суток (табл. 2). При анализе операционного и периоперационного этапов: время аноксии донорского сердца составило 112 [85,25; 170,5] мин, время искусственного кровообра-



Рис. 1. Средние показатели выживаемости в период с 2013-го по 2023 г. ОТС – ортотопическая трансплантация сердца; Госп. Л – госпитальная летальность; Год. Л – годовая летальность

Fig. 1. Average survival from 2013 to 2023. ОТС – orthotopic heart transplant; Госп. Л – hospital mortality; Год. Л – annual mortality

щения – 145 [124; 169,5] мин. Потребность в ЭКМО была у 10 пациентов (13,9%), в экстракорпоральной коррекции гомеостаза – в 8,3% случаев.

Среди нефатальных осложнений периода госпитализации большая часть приходилась на нарушения ритма/проводимости (ФП, желудочковая экстрасистолия, блокады ножек пучка Гиса); СПОН (как правило, среди пациентов с клеточным отторжением или дисфункцией трансплантата) – рис. 3.

На годовом этапе наблюдения количество пациентов под наблюдением составило 48 (24 пациента умерли до года, включая госпитальный этап), ввиду чего анализ терапии на годовом этапе проводился из расчета выживших на годовом этапе (табл. 3). Все пациенты демонстрировали высокую комплаентность к назначенной специфичной терапии. На госпитальном этапе специфичную иммуносупрессивную терапию получали 100% пациентов. Все пациенты как в периоде госпитализации, так и через год получали статины и антиагреганты. Вазопрессорная терапия в раннем послеоперационном периоде была назначена 50% больных и инотропные средства – 62,5%. Селективные ингибиторы циклогуанозинмонофосфата принимали 29,2% пациентов на госпитальном этапе. Назначение петлевых диуретиков уменьшилось на годовом этапе до 18,8% (с 76,4% на этапе госпитализации), так же как и амиодарона (с 20,8%

на госпитальном этапе до 4,2% – через год). Применение ингибиторов -SGLT2 на этапе госпитализации не проводилось, в то время как на годовом этапе – у одного пациента.

Также через год 5 (10,4%) пациентов были переведены на избирательный ингибитор серин-треони-

Таблица 2

**Операционные и периоперационные показатели трансплантации сердца**  
**Operative and perioperative indicators of heart transplantation**

Показатель	Результата
Время ИК, мин	145 [124; 169,5]
Время аноксии донорского сердца, мин	112 [85,25; 170,5]
Длительность операции, мин	283 [247; 330]
Длительность нахождения в отделении реанимации, день	14 [9; 28]
Длительность госпитализации, день	28 [23; 36]
Потребность в ЭКС, n (%)	37 (51,4)
Применение ЭКМО, n (%)	10 (13,9)
Экстракорпоральная коррекция гомеостаза, n (%)	6 (8,3)

*Примечание.* ИК – искусственное кровообращение; ЭКС – электрокардиостимулятор; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.

*Note.* ИК – cardiopulmonary bypass; ЭКС – pacemaker; ЭКМО – extracorporeal membrane oxygenation.

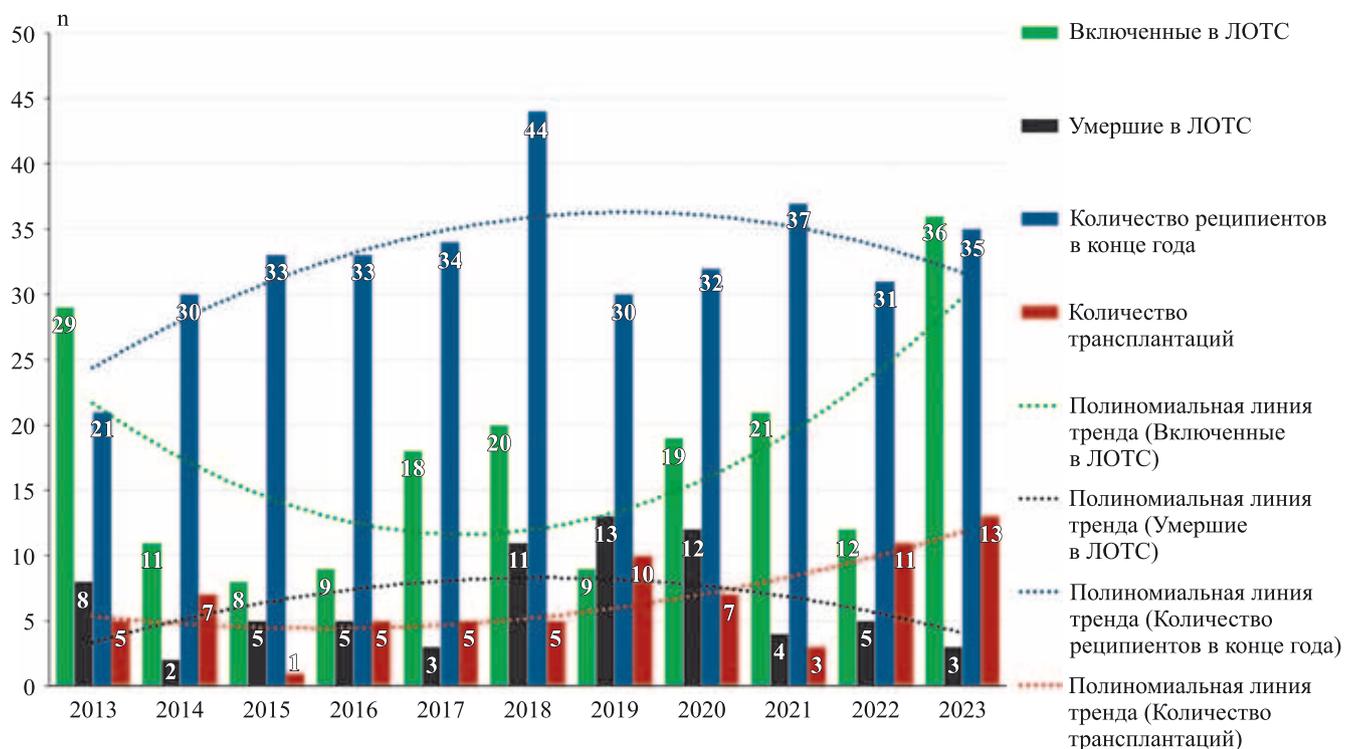


Рис. 2. Динамика числа пациентов в ЛОТС с 2013-го по 2023 г.

Fig. 2. Trends in the number of HTWL patients from 2013 to 2023

новой киназы mTOR (эверолимус) и 2 (4,2%) находились на терапии кортикостероидами.

На годовом периоде наблюдения преобладающее количество нефатальных осложнений пришлось на клеточное отторжение трансплантата (26,7%) и дисфункцию трансплантата (21,7%), кроме того, у 15% пациентов была выявлена БКАПС и у 5% – признаки состоявшегося ИМ (рис. 4). Частота вторичных инфекционных осложнений имела тенденцию к сниже-

нию в сравнении с госпитальным этапом наблюдения (8,2% vs 16,5%; p = 0,023).

Детальный анализ структуры смертельных исходов в 2015 и 2018 гг. был представлен нулевой как госпитальной, так и годовой летальностью. В 2017, 2019 и 2021 гг. зарегистрирована нулевая летальность исключительно в периоде стационарного наблюдения. Нулевая годовая летальность после ОТС зарегистрирована в 2016 и 2020 гг. (рис. 5 и 6). Наиболь-

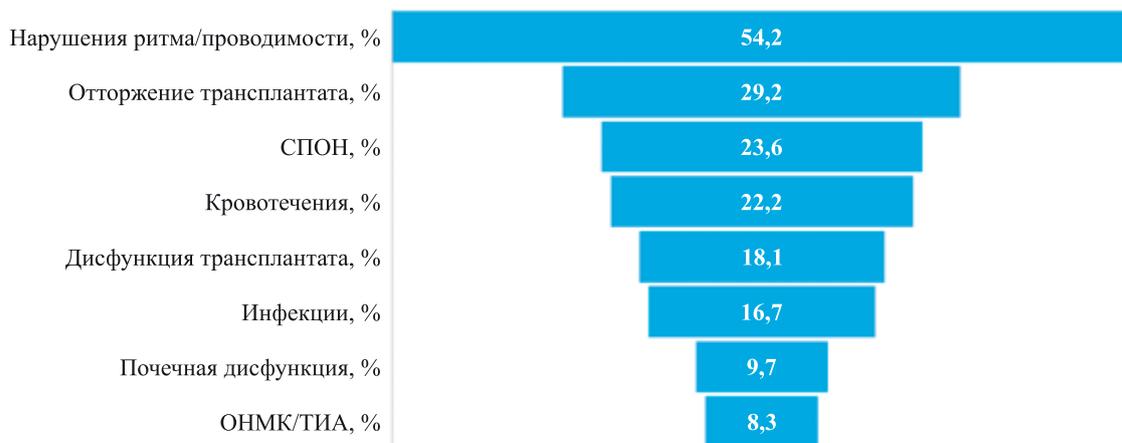


Рис. 3. Нефатальные осложнения госпитального периода наблюдения. СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака

Fig. 3. Non-fatal complications during in-hospital follow-up. СПОН – multiple organ dysfunction syndrome; ОНМК – acute stroke; ТИА – transient ischemic attack

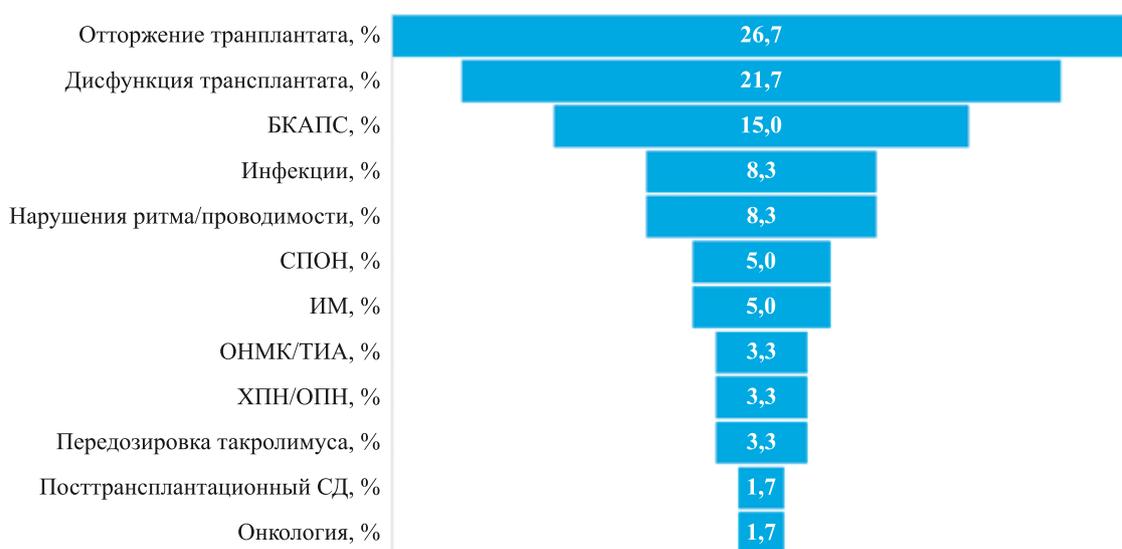


Рис. 4. Нефатальные осложнения годового периода наблюдения. БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ОПН – острая почечная недостаточность; СД – сахарный диабет

Fig. 4. Non-fatal complications during 1-year follow-up. БКАПС – transplant coronary artery disease; СПОН – multiple organ dysfunction syndrome; ИМ – myocardial infarction; ОНМК – acute stroke; ТИА – transient ischemic attack; ХПН – chronic kidney disease; ОПН – acute kidney injury; СД – diabetes mellitus

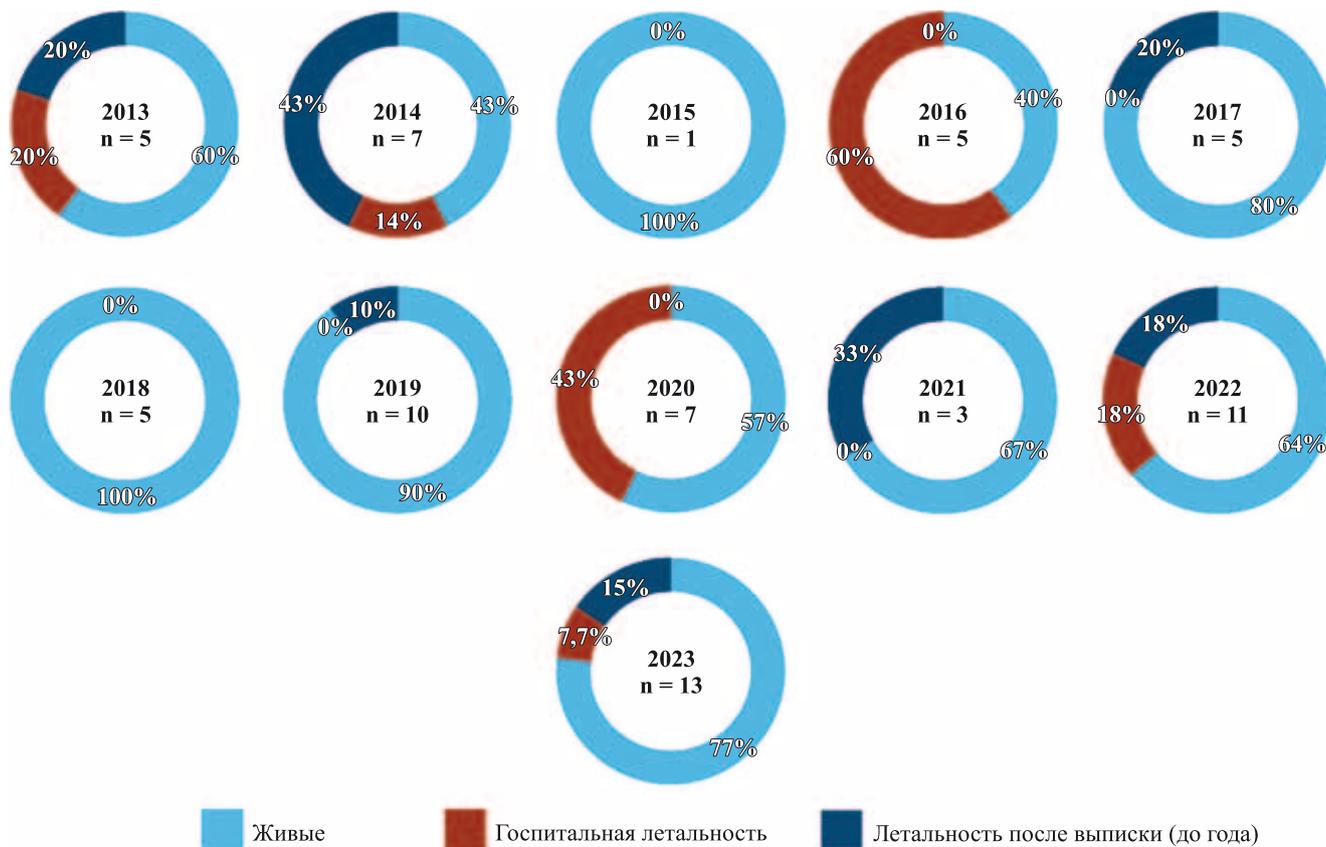


Рис. 5. Динамика летальности до года пациентов после трансплантации сердца в период с 2013-го по 2023 г.

Fig. 5. Trends in 1-year patient mortality after heart transplantation in the period from 2013 to 2023



Рис. 6. Полиномиальный анализ трендов летальности пациентов после трансплантации сердца в период с 2013-го по 2023 г.

Fig. 6. Polynomial trend analysis of patient mortality after heart transplantation from 2013 to 2023

Таблица 3

**Терапия после ОТС (госпитальный и годовой этапы)  
Therapy after ОНТ (hospital and yearly stage)**

Терапия (групп/препарат)	В стационаре (n = 72), n (%)	На годовом этапе (n = 48), n (%)
<b>Специфичная терапия</b>		
Индукция иммуносупрессии антагонистом рецепторов интерлейкина-2 (базилексимаб)	72 (100)	–
Ингибитор кальциневрина (такролимус)	72 (100)	48 (100)
Микофенолаты	72 (100)	48 (100)
Избирательный ингибитор серин-треониновой киназы mTOR (эверолимус)	0 (0)	5 (10,4)
Кортикостероиды	72 (100)	2 (4,2)
Антибактериальные	72 (100)	27 (56,3)
Противогрибковые	32 (44,4)	26 (54,2)
Противовирусные	72 (100)	26 (54,2)
Ацетилсалициловая кислота	72 (100)	48 (100)
Статины	72 (100)	48 (100)
Ингибиторы РААС	37 (51,4)	26 (54,2)
<b>Другая терапия</b>		
Вазопрессоры	36 (50)	0 (0)
Инотропные средства	45 (62,5)	
Селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)	21 (29,2)	0 (0)
НФГ	34 (47,2)	0 (0)
Петлевые диуретики	55 (76,4)	9 (18,8)
Антагонисты кальция	7 (9,7)	4 (8,3)
Амиодарон	15 (20,8)	2 (4,2)
ПОАК	2 (2,8)	2 (4,2)
БАБ	0 (0)	2 (4,2)
АРНИ	0 (0)	1 (2,1)
SGLT2	0 (0)	1 (2,1)

*Примечание.* РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; НФГ – нефракционированный гепарин; ПОАК – пероральный антикоагулянт; БАБ – бета-адреноблокатор; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; SGLT2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

*Note.* РААС – renin-angiotensin-aldosterone system; НФГ – unfractionated heparin; ПОАК – oral anticoagulant; БАБ – beta blockers; АРНИ – angiotensin receptor neprilysin inhibitor; SGLT2 – sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

шая частота смертельных исходов на этапе лечения в стационаре за 10 лет приходилась на 2016 г. (60%) и 2020 г. (43%), которые также были ассоциированы с большим количеством нефатальных осложнений данного периода (рис. 3 и 5).

Анализ трендов продемонстрировал ежегодное нарастание количества ОТС, но вместе с тем и летальности до года (госпитальная + годовая). Тренд госпитальной летальности не имеет значимых отклонений (рис. 6). По данным анализа Каплана–Майера, медиана выживаемости пациентов после ОТС (среди пациентов с давностью ОТС более 5 лет) составила 3,07 [1,19; 6,09] года (рис. 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Кузбасс является крупным промышленным регионом, в структуре общей заболеваемости взрослого населения которого 1-е место занимают болезни системы кровообращения (БСК) – 20,6%. По данным Кемеровостата, смертность от БСК по Кемеровской области – Кузбассу в 2023 г. составила 532,7 на 100 тыс. населения (38,2% от всех причин смертности), при этом по сравнению с 2022 г. данный показатель снизился на 18,8%<sup>2</sup>. СН также является одним из распространенных состояний в структуре БСК Кузбасса, достигая в 2023 г. критических значений, что делает необходимым активное внедрение современных методов терапевтического и хирургического лечения.

<sup>2</sup> <https://rustransplant.com/>

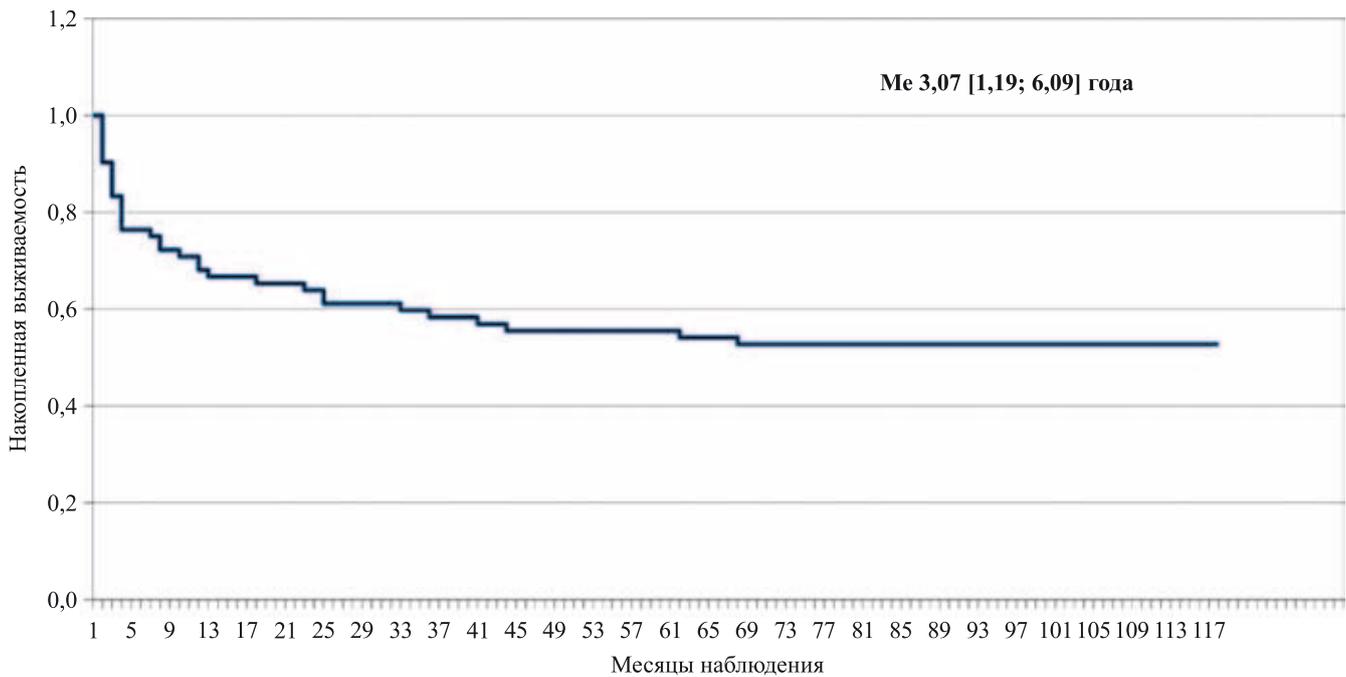


Рис. 7. Кривая выживаемости Каплана–Майера

Fig. 7. Kaplan–Meier survival curve

Распространенность терминальной СН в категории пациентов с СНнФВ может достигать 40%, тем самым обуславливая необходимость рассмотрения возможности включения данной категории пациентов в ЛОТС [16, 17]. По данным мировой статистики, доступность трансплантации сердца в 2022 г. составила 1,5 случая на 1 млн населения<sup>3</sup>. В России данный показатель составляет 1,7 случая на 1 млн населения. В то же время в Кузбассе в 2023 г. доступность процедуры составила 5 случаев на 1 млн населения, что более чем в 2,9 раза выше среднего показателя по РФ. В 2023 году в России были активны 16 центров трансплантации сердца: за 12 месяцев 2023 г. выполнено суммарно 381 трансплантация сердца, что на 73 трансплантации больше, чем за аналогичный период 2022 года (+19,16%). Всего в РФ с начала 2004-го по декабрь 2023 г. было выполнено 3275 ОТС<sup>4</sup>.

Потенциальная потребность в ОТС определяется из расчета 10 случаев на 1 млн населения. В Кузбассе проживает 2600 тыс. человек (данные на 2023 г.), что соответствует выполнению 25 возможных ОТС в год. Однако несмотря на достаточный объем пациентов, включенных в ЛОТС, и его постоянное обновление, актуальной проблемой остается невысокая донорская активность, обусловленная, в том числе, большой площадью региона и низкой транспортной доступ-

ностью, что является лимитирующим фактором с позиции времени аноксии донорского органа. Ограниченное число доноров и растущее число кандидатов ограничивают доступность к трансплантации сердца не только во многих регионах РФ, но и во многих странах мира [18–22].

По данным мировой статистики, наиболее высокий уровень смертности приходится на первые полгода после ОТС, при этом период госпитализации имеет самый большой риск летального исхода по сравнению с другими периодами [23]. Показатели выживаемости пациентов нашего центра (госпитальная выживаемость составила 83,3%, годовая – 84,7%, 5-летняя – 54,2%) были сопоставимы с показателями ведущих центров кардиохирургии: ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» (г. Новосибирск), где, по результатам 10-летнего опыта, госпитальная выживаемость составила 82%, 5-летняя – 69% (при анализе 66 ОТС) [19]; ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (г. Москва) – выживаемость на этапе стационарного лечения также составила 82% от проведенных 70 ОТС [20]; ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» (г. Краснодар) – годовая выживаемость достигла 83,1% (230 ОТС с 2010-го по 2023 г.) [21].

<sup>3</sup> <https://www.statista.com/>

<sup>4</sup> Публичный отчет, Готье С.В., декабрь 2023; <https://rustransplant.com/>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная медикаментозная терапия, предусмотренная клиническими рекомендациями, значительно помогла улучшить симптомы и выживаемость пациентов с СН с сохранной ФВ, однако количество пациентов с терминальной стадией СН все еще продолжает расти. Успешные результаты десятилетнего опыта работы НИИ КПССЗ подтверждают необходимость совершенствования программы трансплантации сердца в Кузбассе как «золотого стандарта» лечения пациентов с терминальной стадией СН. Однако успех результата зависит не только от опыта кардиохирургического центра, но и от подготовки реципиента мультидисциплинарной командой, организации донорской службы, а также непрерывного и долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими трансплантацию сердца.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH.* Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev.* 2023; 9: e11. doi: 10.15420/cfr.2023.05.
2. *Окунев ИМ, Кочергина АМ, Кашталап ВВ.* Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022; 11 (2): 184–195. *Okunev IM, Kochergina AM, Kashatalap VV.* Chronic and acute decompensated heart failure: topical issues. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022; 11 (2): 184–195. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195>.
3. *Aissaoui N, Morshuis M, Maoulida H, Salem JE, Lebreton G, Brunn M et al.* Management of end-stage heart failure patients with or without ventricular assist device: an observational comparison of clinical and economic outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53 (1): 170–177. doi: 10.1093/ejcts/ezx258.
4. *Попцов ВН.* Трансплантация сердца: взгляд анестезиолога-реаниматолога. М.–Тверь: Триада, 2022; 440. *Poptsov VN.* Heart transplantation: an anesthesiologist-anesthesiologist-animatologist's point of view. М.–Tver': Triada, 2022; 440.
5. *Bounader K, Flécher E.* End-stage heart failure: The future of heart transplant and artificial heart. *Presse Med.* 2023; 53 (1): 104191. doi: 10.1016/j.lpm.2023.104191.
6. *Nesseler N, Mansour A, Bernard C, Coutance G, Bouglé A.* Perioperative management of heart transplantation: a clinical review. *Anesthesiology.* 2023; 139: 493–510. doi: 10.1097/ALN.0000000000004627.
7. *Дрень ЕВ, Согоян НК, Ляпина ИН, Голубовская ДП, Печерина ТБ, Барбараш ОЛ.* Клинический случай ведения пациента с экстремальной гипертрофической кардиомиопатией и рецидивирующим идиопатическим гидроперикардом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023; 12 (3): 126–135. *Dren' EV, Sogojan NK, Ljapina IN, Golubovskaja DP, Pecherina TB, Barbarash OL.* Clinical case of a patient with extreme hypertrophic cardiomyopathy and recurrent idiopathic transudative pericardial effusion. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023; 12 (3): 126–135. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-126-135.
8. *Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich EM et al.* The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38: 1056–1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.01.2023 № 3н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при трансплантации сердца». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 09.01.2023 № 3n «On approval of the standard of medical care for adults in heart transplantation».
10. *Готье СВ, Хомяков СМ.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 8–30. *Gautier SV, Khomyakov SM.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (3): 8–30. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
11. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца – Рекомендации МЗ РФ 2020. Heart transplantation, presence of a transplanted heart, heart graft die-off and rejection – Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020.
12. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца – Рекомендации МЗ РФ 2023. Heart transplantation, presence of a transplanted heart, heart graft die-off and rejection – Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 2023.
13. *Cantrelle C, Legeai C, Latouche A, Tuppin Ph, Jasseiron C, Sebbaget L et al.* Access to heart transplantation: a proper analysis of the competing risks of death and transplantation is required to optimize graft allocation. *Transplant Direct.* 2017; 3: e198. doi: 10.1097/TXD.0000000000000711.
14. *Hsich EM, Blackstone EH, Thuita LW, McNamara DM, Rogers JG, Yancy CW et al.* Heart Transplantation: An

- In-Depth Survival Analysis. *JASS Heart Fail.* 2020; 8 (7): 557–568. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.014.
15. Cantrelle C, Dorent R, Legeai C, Damy Th, Bastien O, Tuppin Ph et al. Hospitalisation and life support in the year before and during heart transplantation: a French national study. *Open Heart.* 2018; 5: e000913. doi: 10.1136/openhrt-2018-000913.
  16. Pecherina T, Kutikhin A, Kashtalap V, Karetnikova V, Gruzdeva O, Hryachkova O et al. Serum and echocardiographic markers may synergistically predict adverse cardiac remodeling after st-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction. *Diagnostics.* 2020; 10 (5): 301. doi: 10.3390/diagnostics10050301.
  17. Барбараш ОЛ, Рейтблат ОМ, Кореннова ОЮ, Ефремушкина АА, Устюгов СА, Храмова НА и др. Резолюция по итогам совета экспертов: «Совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Фокус на ХСН». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024; 12 (4S): 206–209. *Barbarash OL, Rejtlat OM, Korennova OYu, Efremushkina AA, Ustyugov SA, Hramcova NA et al.* Resolution on the results of the council of experts: «Improving the system of medical care for patients with cardiovascular diseases in the siberian and far eastern federal districts within the framework of the federal project «Combating cardiovascular diseases». Focus on CHF». *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023; 12 (4S): 206–209. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4s-206-209.
  18. Zamperetti N, Bellomo R, Piccinni P, Roncoet C. Reflections on transplantation waiting lists. *Lancet.* 2011; 378: 632–635. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62343-4.
  19. Чернявский АМ, Доронин ДВ, Фомичев АВ, Осипов ДЕ, Шмырев ВА, Караськов АМ. 10-летний опыт трансплантации сердца в Новосибирске. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (1): 23–31. *Chernyavskiy AM, Doronin DV, Fomichev AV, Osipov DE, Shmyrev VA, Karaskov AM.* 10-year heart transplantation experience in Novosibirsk. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (1): 23–31. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-23-31.
  20. Хубутия МШ, Соколов ВВ, Редкобородый АВ, Козлов ИА, Тимербаев ВХ, Хуцишвили ЛГ и др. Опыт 70 трансплантаций сердца в многопрофильном медицинском учреждении. *Трансплантология.* 2018; 10 (3): 197–206. *Khubutiya MSh, Sokolov VV, Redkoborodyy AV, Kozlov IA, Timerbaev VKh, Khutsishvili LG et al.* The experience of 70 heart transplants in a multidisciplinary medical care facility. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018; 10 (3): 197–206. [In Russ, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-3-197-206.
  21. Тхатль ЛК, Татаринцева ЗГ, Космачева ЕД. Сложности диагностики и прогнозирования возможных осложнений у пациентов после трансплантации сердца: одноцентровой опыт в Краснодарском крае. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29 (2): 55–58. *Tkhatl LK, Tatarintseva ZG, Kosmacheva ED.* Difficulties in diagnosing and predicting possible complications in patients after heart transplantation: single-center experience in the Krasnodar region. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29 (2): 55–58. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5558.
  22. Trivedi J, Siddharth P, Rabkin D, Gallo M, Guglin M, Slaughter MS et al. Predictors of Survival After Heart Transplant in the New Allocation System: A UNOS Database Analysis. *ASAIO J.* 2024; 70 (2): 124–130. doi: 10.1097/MAT.0000000000002070.
  23. Tanveer Y, Arif A, Tsenteradze T, Anika NN, Bakht D, Masood QF et al. Revolutionizing Heart Transplantation: A Multidisciplinary Approach to Xenotransplantation, Immunosuppression, Regenerative Medicine, Artificial Intelligence, and Economic Sustainability. *Cureus.* 2023; 15 (9): e46176. doi: 10.7759/cureus.46176.

Статья поступила в редакцию 24.05.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 24.05.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-122-132

# ПОЛИПРАГМАЗИЯ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ИНЕРТНОСТЬ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

И.И. Муминов<sup>1</sup>, А.О. Шевченко<sup>1-3</sup>, В.Н. Попцов<sup>1</sup>, Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>, А.А. Юсова<sup>1</sup>, С.А. Саховский<sup>1</sup>, Д.Д. Уварова<sup>1</sup>

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

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

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

В настоящее время «золотым стандартом» лечения терминальной стадии сердечной недостаточности остается трансплантация сердца. Пожизненный прием иммуносупрессивной и адьювантной терапии требует постоянного врачебного контроля с целью оптимизации схем лечения и увеличения приверженности реципиентов трансплантированного сердца к проводимому лечению. **Цель:** изучение и адаптация метода систематической оценки сложности схемы лечения с использованием индекса MRCI и его связь с отдаленным прогнозом у реципиентов трансплантированного сердца. **Материалы методы.** Результаты исследования были получены при анализе данных реципиентов трансплантированного сердца, наблюдавшихся в консультативно-диагностическом отделении в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Для оценки медикаментозной терапии использовался «индекс сложности» схемы приема медикаментов (MRCI – Medication Regimen Complexity Index – индекс сложности схем лечения). В нашем исследовании полипрагмазия определялась как прием пяти и более лекарственных препаратов, а полипрагмазия высокого риска – использование более восьми лекарственных наименований. Реципиенты трансплантированного сердца были разделены на две группы в зависимости от количества ежедневно получаемых лекарственных препаратов. **Результаты.** В исследование были включены пациенты, наблюдающиеся в консультативно-диагностическом отделении НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в период с января 2008-го по декабрь 2017 года. Показатель количества лекарственных препаратов, применяемых пациентом, к пятому году наблюдения составил  $9,2 \pm 4,2$ . В ходе проведенного анализа данных средний общий балл MRCI составил  $48,72 \pm 19,15$  (от 32 до 70); лекарственные препараты для лечения сопутствующих заболеваний составили 42,9% от общего балла MRCI, а на иммуносупрессивную терапию пришлось 28,7%. Общий балл MRCI в группе с полипрагмазией высокого риска составил  $58,49 \pm 17,41$ ; 50,27% от общего балла MRCI приходилось на препараты, используемые для лечения сопутствующих заболеваний. В ходе анализа была выявлена корреляционная связь общего балла MRCI с частотой госпитализаций. **Выводы.** Приверженность пациентов к назначенному лечению является предиктором благоприятного прогноза отдаленной выживаемости без нежелательных событий, однако низкая приверженность и терапевтическая инертность сопровождается снижением качества жизни, повышением частоты госпитализаций и увеличивает риск развития нежелательных событий. При правильном амбулаторном курировании данной группы пациентов достоверных различий выживаемости в группе пациентов с полипрагмазией и полипрагмазией высокого риска не отмечалось.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, полипрагмазия, коморбидность, иммуносупрессивная терапия, амбулаторное наблюдение.

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

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

# POLYPHARMACY, THERAPEUTIC INERTIA, AND ADHERENCE OF HEART RECIPIENTS TO DRUG THERAPY

I.I. Muminov<sup>1</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1-3</sup>, V.N. Poptsov<sup>1</sup>, N.N. Koloskova<sup>1</sup>, A.A. Yusova<sup>1</sup>, S.A. Sakhovsky<sup>1</sup>, D.D. Uvarova<sup>1</sup>

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

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

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

Heart transplantation remains the gold standard treatment for end-stage heart failure. Lifelong immunosuppressive and adjuvant therapy requires constant medical follow-up in order to optimize treatment regimens and increase the adherence of heart recipients to treatment. **Objective:** to study and adapt a method for systematic assessment of the complexity of treatment regimen using the MRCI index, and its link to long-term prognosis in heart recipients. **Materials and methods.** Results of the study were obtained by analyzing the data of heart recipients observed at the Consultative & Diagnostic Department, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Shumakov Center). The Medication Regimen Complexity Index (MRCI) was used to assess drug therapy. In our study, polypharmacy was defined as taking five or more medications, and high-risk polypharmacy was defined as the use of more than eight medications. The heart recipients were divided into two groups based on how many medications they received daily. **Results.** The study included patients observed at the Consultative & Diagnostic Department, Shumakov Center from January 2008 to December 2017. The number of drugs taken by the patient at year 5 of follow-up was  $9.2 \pm 4.2$ . During the conducted data analysis, the mean total MRCI score was  $48.72 \pm 19.15$  (from 32 to 70); medications used to treat comorbidities accounted for 42.9% of the total MRCI score, and immunosuppressive therapy accounted for 28.7%. The total MRCI score in the high-risk polypharmacy group was  $58.49 \pm 17.41$ ; medications used to treat comorbidities accounted for 50.27% of the total MRCI score. The analysis revealed a correlation between the total MRCI score and the frequency of hospitalizations. **Conclusions.** Patient adherence to prescribed treatment is a predictor of favorable prognosis of event-free long-term survival, but low adherence and therapeutic inertness are associated with decreased quality of life, more frequent hospitalizations and higher risk of adverse events. With proper outpatient follow-up of this patient cohort, there were no significant differences in survival in the polypharmacy and high-risk polypharmacy group.

*Keywords:* heart transplantation, polypharmacy, comorbidity, immunosuppressive therapy, outpatient follow-up.

## ВВЕДЕНИЕ

На фоне увеличения трансплантационной активности за последнее десятилетие увеличилось количество реципиентов трансплантированного сердца, требующих динамического амбулаторного наблюдения с целью контроля за проводимой иммуносупрессивной терапией, функцией трансплантата, развитием осложнений на фоне длительного приема иммуносупрессантов, а также лечения и профилактики сопутствующих состояний [1]. На сегодняшний день в консультативно-диагностическом отделении НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова наблюдается более 1500 реципиентов с трансплантированным сердцем из различных регионов Российской Федерации [2]. Благодаря накопленному опыту и персонализированному подходу ведения данной категории пациентов значительно улучшились показатели отдаленной выживаемости, которая в среднем превышает 12 лет [3]. Особенностью ведения реципиентов трансплантированного сердца является пожизнен-

ный прием иммуносупрессивной терапии в сочетании с препаратами, направленными на профилактику побочных эффектов длительной иммуносупрессии, и с адьювантной терапией, используемой при лечении сопутствующей патологии [4]. Отдаленный период реципиентов трансплантированного сердца определяется, с одной стороны, особенностями взаимодействия трансплантированного органа и реципиента, качеством иммуносупрессивной терапии и ее побочными эффектами, с другой – взаимодействием внешних факторов, а также особенностями генотипа пациента и его когнитивными способностями [5]. В связи с этим актуальной становится оценка адекватности назначения, а также приверженности пациента к приему лекарственных средств. Термин «сложность режима приема лекарственных средств» используется для описания множества характеристик назначенного пациенту режима приема медикаментозных препаратов [6]. По данным литературы, частота несоблюдения режима приема иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантиро-

ванного сердца составляет 19%, а частота ошибок в приеме адьювантной терапии может превышать 43%, что в первую очередь связано с необходимостью ежедневного приема большого числа различных лекарственных препаратов [7]. Количественную оценку сложности схем приема лекарственных препаратов можно выявить путем расчета «индекса сложности» схемы приема медикаментов (MRCI – Medication Regimen Complexity Index – индекс сложности схем лечения) на примере конкретного пациента. По мнению ряда авторов, расчет индекса MRCI может быть эффективным инструментом для предупреждения неблагоприятных событий, которые возникают у реципиентов с полипрагмазией после трансплантации сердца [8–10].

**Целью нашего исследования** явилось изучение и адаптация метода систематической оценки сложности схемы лечения с использованием индекса MRCI и его связь с отдаленным прогнозом у реципиентов трансплантированного сердца.

**МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ**

Результаты исследования были получены при анализе исходов у реципиентов трансплантированного сердца, наблюдавшихся в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Амбулаторный контроль за состоянием здоровья реципиентов трансплантированного сердца осуществлялся врачами-кардиологами консультативно-диагностического отделения НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, а также специалистами здравоохранения по месту жительства. При необходимости специалистами института проводились дистанционные консультации с врачами на местах и при помощи системы телемедицинских консультаций. Коррекция медикаментозной терапии осуществлялась амбулаторно на основании данных проведенного клинико-инструментального обследования, при наличии показаний для госпитализации реципиенты госпитализировались в кардиологическое отделение НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

Все пациенты проходили регулярные обследования: клиническую оценку состояния, общий и биохимический анализы крови, измерение концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови, эхокардиографическое исследование, а также проведение ежегодной коронарографии и эндомикардиальной биопсии. Ретроспективно были собраны социально-демографические показатели (регион проживания, социально-бытовые условия, семейное положение, уровень образования), данные из историй болезни, а также амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Реципиенты, включенные в это исследование, проходили лечение в соответствии с клиническими рекомендациями [11].

Мы использовали адаптированный модифицированный показатель индекса MRCI. Для его определения лекарственные средства, применявшиеся у реципиентов трансплантированного сердца, были разделены на три основные группы (табл. 1).

В исследование не были включены не являющиеся лекарственными препаратами и, соответственно, не рекомендованные к приему биологически активные добавки и растительные препараты. Все пациенты принимали многокомпонентную иммуносупрессивную терапию, состоящую из ингибиторов кальциневрина (такролимус) в сочетании с антиметаболитами (микофеноловая кислота или микофенолата мофетил) или ингибиторами пролиферативного сигнала (эверолимус), а также метилпреднизолона. Дозировка иммуносупрессивных препаратов зависела от сроков после трансплантации сердца и риска развития отторжения трансплантата. Контроль за проводимой иммуносупрессивной терапией осуществлялся при помощи оценки целевых концентраций иммуносупрессивных препаратов в сыворотке крови на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария) методом иммуноэлектрохемилюминесценции.

В литературе термин «полипрагмазия» использовался при приеме пяти и более лекарственных препаратов, понятие полипрагмазии высокого риска

Таблица 1

**Группы лекарственных средств, применяемых у реципиентов после трансплантации сердца**  
**Groups of medications used in recipients after heart transplantation**

1-я группа Имуносупрессивные препараты	2-я группа Дополнительные препараты (профилактика осложнений иммуносупрессивной терапии)	3-я группа Препараты для лечения коморбидных состояний
Циклоспорин/Такролимус Эверолимус Метилпреднизолон Микофенолата мофетил/ Микофеноловая кислота	Кальций/Витамин D Статины Ацетилсалициловая кислота Антибактериальные Противовирусные Антациды Ингибиторы протонного насоса Препараты для лечения остеопороза	Антидепрессанты Гипотензивные препараты Антиаритмические препараты Препараты для лечения сахарного диабета (пероральные) Антикоагулянты Диуретики Др.

подразумевало использование более восьми лекарственных наименований [12]. Реципиенты трансплантированного сердца были разделены на две группы в зависимости от количества ежедневно получаемых лекарственных препаратов. Первая группа включала в себя пациентов, принимающих от 5 до 8 препаратов, во вторую группу были включены реципиенты, принимавшие более 9 медикаментов ежедневно [13].

К коморбидным пациентам были отнесены реципиенты с наличием двух и более сопутствующих заболеваний без учета основного диагноза (код МКБ10: Z94.1 Наличие трансплантированного сердца).

Расчет индекса сложности схемы приема медикаментов осуществлялся для всех лекарственных пре-

паратов, применяемых пациентом самостоятельно и одновременно. Индекс MRCI представляет собой сумму баллов, полученных на основании оценки характеристик каждого конкретного лекарственного наименования, которые включают: лекарственную форму, частоту приема и дополнительные сведения о препарате. В табл. 2 представлены показатели для суммирования баллов при расчете общего индекса MRCI [6].

Минимальный балл индекса MRCI составляет 1,5, что соответствует одной таблетке или капсуле, принимаемой один раз в сутки по мере необходимости. Максимального значения для данного индекса не

Таблица 2

**Разделы индекса сложности схем лечения MRCI**

**MRCI sections**

*Раздел А: Лекарственные формы препаратов и способ применения*

*Section A: Dosage form and drug administration route*

Способ применения	Лекарственные формы	Количество баллов
Пероральный	Капсулы/таблетки	1
	Средства для полоскания полости рта	2
	Жевательные пастилки	2
	Порошки/гранулы	2
	Суспензии	
	Сублингвальные спреи/таблетки	2
Препараты для местного применения	Крем/гель/мазь	2
	Растворы	2
	Лекарственные повязки	2
	Лекарственные пасты	3
	Пластыри	2
	Спреи	1
Препараты для глаз, носа и ушей	Капли/кремы/мази для ушей	3
	Глазные капли	3
	Глазные гели/мази	3
	Назальные спреи	2
	Назальные капли/кремы/мази	3
Ингаляционное применение	Дозированные ингаляторы	4
	Небулайзер	5
	Турбухалеры	3
	Аккухалеры	3
	Аэрозоли	3
	Кислородный концентратор	3
	Порошковый ингалятор	3
Другое	Клизмы	2
	Ампулы/флаконы	4
	Пескарии	3
	Суппозитории	2
	Инъекционные формы лекарственных препаратов	3
	Вагинальные кремы	2
	Диализат	5
	Различные виды аналгезии, применяемые пациентом самостоятельно (аналгезия, контролируемая пациентом)	2

Окончание табл. 2

**Раздел В: Частота приема препарата****Section B: Dosing frequency**

Частота приема	Количество баллов
Один раз в сутки	1
Один раз в сутки при необходимости	0,5
Два раза в сутки	2
Два раза в сутки при необходимости	1
Три раза в сутки	3
Три раза в сутки при необходимости	1,5
Четыре раза в сутки	4
Четыре раза в сутки при необходимости	2
Каждые 12 часов	2,5
Каждые 12 часов по необходимости	1,5
Каждые 8 часов	3,5
Каждые 8 часов по необходимости	2
Каждые 6 часов	4,5
Каждые 6 часов по необходимости	2,5
Каждые 4 часа	6,5
Каждые 4 часа по необходимости	3,5
Каждые 2 часа	12,5
Каждые 2 часа по необходимости	6,5
Использование препаратов по необходимости	0,5
Использование кислородного концентратора по потребности	1
Использование кислорода <15 часов в сутки	2
Использование кислорода >15 часов в сутки	3

**Раздел С: дополнительные сведения по применению препарата****Section C: Additional directions**

Дополнительные сведения по применению препарата	Количество баллов
Измельчение	1
Растворить таблетку/порошок	1
Одновременное применение нескольких таблеток/ингаляций	1
Применение в указанный промежуток времени	1
В зависимости от приема пищи	1
Принимать, используя жидкость для запивания	1
Принимать согласно инструкции	2
Снижение/увеличение дозы	2
Чередувание доз в зависимости от времени суток	2

существует, и оно индивидуально для каждого конкретного реципиента.

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для оценки выживаемости без нежелательных событий применялся метод регрессионного анализа выживаемости Каплана–Майера (IBM SPSS Statistics 23). Для сравнения выборок использовали логранговый критерий (Log rank), U-критерий Манна–Уитни, медианный критерий, критерий Краскала–Уоллиса, критерий Колмогорова–Смирнова, критерий упорядоченных альтернатив Джонкхиера–Тепстра. Для всех критериев считались достоверными данные при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В период с января 2008-го по декабрь 2017 года в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнена 771 трансплантация сердца. Из исследования были исключены случаи ретрансплантации сердца, госпитальная летальность, а также реципиенты возрастом моложе 18 лет. Таким образом, было включено 607 пациентов с трансплантированным сердцем, проходивших амбулаторное наблюдение в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. На момент исследования средний возраст реципиентов составил  $47,84 \pm 11,83$  года. Период наблюдения после транспланта-

ции сердца составил  $8,2 \pm 2,8$  года (от 2 до 15 лет) (табл. 3).

Количество лекарственных препаратов, назначенных реципиентам трансплантированного сердца на разных сроках наблюдения, представлено в табл. 4.

К концу первого года наблюдения показатель среднего значения общего количества лекарственных препаратов незначительно снизился в сравнении с

количеством медикаментов, назначенных реципиентам при выписке из стационара, и составил  $6,8 \pm 4,2$  и  $8,9 \pm 2,7$  соответственно. Однако к пятому году наблюдения отмечается увеличение данного показателя до  $9,2 \pm 4,2$  ( $p < 0,05$ ). При анализе показателя среднего значения общего количества лекарственных препаратов в зависимости от групп лекарственных средств видно, что в первой группе к пятому году наблюдения отмечается снижение количества применяемых иммуносупрессивных препаратов ( $p = 0,02$ ). Не было выявлено достоверного увеличения количества принимаемых препаратов во второй группе на сроке наблюдения от года до пяти лет ( $p = 0,42$ ). К пятому году наблюдения отмечено достоверное увеличение количества принимаемых лекарственных препаратов в третьей группе ( $p = 0,001$ ). К концу третьего года наблюдения среднее количество препаратов, применяемых для лечения коморбидной патологии, составило  $1,2 \pm 1,3$ , а к пятому году увеличилось до  $4,3 \pm 2,5$  соответственно.

Оценивая многокомпонентную терапию, всем реципиентам, включенным в исследование, был произведен расчет индекса MRCI (табл. 5).

Средний общий балл MRCI составил  $48,72 \pm 19,15$  (от 32 до 70). Использование лекарственных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний составило 42,9%, на иммуносупрессивную терапию пришлось 28,7% от общего балла MRCI.

Для оценки полипрагмазии и полипрагмазии высокого риска был проведен сравнительный анализ

Таблица 3

**Общая характеристика реципиентов (n = 607)**

**General characteristics of recipients (n = 607)**

Показатель	Значения
Возраст, лет	$47,84 \pm 11,83$
Мужской пол, n (%)	526 (86,66)
Женский пол, n (%)	81 (13,34)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$26,87 \pm 4,78$
<b>Дотрансплантационный диагноз</b>	
ИКМП, n (%)	237 (39,04)
ДКМП, n (%)	334 (55,02)
ГКМП, n (%)	7 (1,15)
Другое, n (%)	29 (4,77)
<b>Статус UNOS до трансплантации</b>	
1А, n (%)	150 (2,47)
1В, n (%)	214 (35,26)
2, n (%)	243 (40,03)
<b>Данные донора</b>	
Возраст, лет	$42,25 \pm 11,6$
Мужской пол, n (%)	470 (77,43)
Женский пол, n (%)	137 (22,57)

Таблица 4

**Количество лекарственных препаратов, применяемых реципиентами после трансплантации сердца на различных периодах наблюдения**

**Number of medications taken by recipients after heart transplantation at different follow-up periods**

Значение	На момент выписки после ТС (n = 607)	1-й год после ТС (n = 604)	3-й год после ТС (n = 595)	5-й год после ТС (n = 571)
Общее количество лекарственных препаратов	$8,9 \pm 2,7$	$6,8 \pm 4,2$	$8,8 \pm 4,3$	$9,2 \pm 4,2$
1-я группа препаратов	$2,9 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3$
2-я группа препаратов	$4,8 \pm 1,2$	$3,0 \pm 1,3$	$2,7 \pm 1,6$	$2,8 \pm 1,4$
3-я группа препаратов	$1,2 \pm 1,3$	$1,3 \pm 2,5$	$4,0 \pm 2,5$	$4,3 \pm 2,5$

Таблица 5

**Индекс MRCI трех групп лекарственных препаратов для всех реципиентов, включенных в исследование (n = 607)**

**MRCI index of the three drug groups for all recipients included in the study (n = 607)**

Лекарственная группа препаратов	Значение
Группа препаратов 1	$14,02 \pm 2,51$
Группа препаратов 2	$13,76 \pm 4,58$
Группа препаратов 3	$20,93 \pm 10,42$

двух групп пациентов в зависимости от количества самостоятельно и одновременно применяемых лекарственных препаратов (табл. 6).

В группе пациентов с полипрагмазией высокого риска чаще диагностировались такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение липидного обмена и ожирение различной степени тяжести ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Для оценки сложности схем лечения был произведен расчет индекса MRCI для двух групп.

Таблица 6

**Общая характеристика реципиентов в зависимости от приема лекарственных препаратов**  
**General characteristics of recipients, depending on administration of medication**

Показатель	1-я группа (применение от 5 до 8 препаратов), n = 312	2-я группа (применение 9 и более препаратов), n = 295	P
Возраст, лет	46,09 ± 12,31	49,68 ± 10,99	0,02
Мужской пол, n (%)	270 (86,54)	256 (86,78)	0,93
Женский пол, n (%)	42 (13,46)	39 (13,22)	
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	<b>23,07 ± 4,51</b>	<b>28,12 ± 4,93</b>	<b>0,027</b>
Уровень образования			
Среднее полное общее образование	37 (11,86)	31 (10,51)	0,82
Среднее специальное образование	143 (45,83)	145 (49,15)	
Высшее образование	132 (42,31)	119 (40,34)	
Дотрансплантационный диагноз			
ИКМП, n (%)	103 (33,01)	134 (45,42)	0,69
ДКМП, n (%)	186 (59,62)	148 (50,17)	
ГКМП, n (%)	3 (0,96)	4 (1,36)	
Другие, n (%)	20 (6,41)	9 (3,05)	
Сопутствующие заболевания			
<b>Сахарный диабет</b>	<b>57 (18,2)</b>	<b>102 (34,5)</b>	<b>0,002</b>
Другие эндокринологические заболевания (кроме сахарного диабета)	132 (42,3)	188 (63,7)	0,415
Цереброваскулярные заболевания	119 (38,1)	118 (40,0)	0,639
Заболевания легких	62 (19,8)	58 (19,6)	0,948
Заболевания ЖКТ	254 (81,4)	286 (96,9)	0,936
<b>Дислипидемия</b>	<b>205 (65,7)</b>	<b>265 (89,9)</b>	<b>0,001</b>
Остеопороз	113 (36,2)	197 (66,7)	0,174
Подагра	60 (19,2)	107 (36,2)	0,172
<b>Артериальная гипертензия</b>	<b>239 (76,6)</b>	<b>274 (92,8)</b>	<b>0,039</b>
Ревматические заболевания	18 (5,7)	25 (8,4)	0,194
Заболевания почек	207 (66,3)	255 (86,4)	0,640
Оценка общего балла pMRCI			
Группа препаратов 1	15,2 ± 4,98	13,71 ± 2,05	
Группа препаратов 2	12,48 ± 3,16	15,38 ± 5,42	
Группа препаратов 3	11,45 ± 5,48	29,4 ± 9,94	
Общий балл pMRCI	39,13 ± 13,62	58,49 ± 17,41	

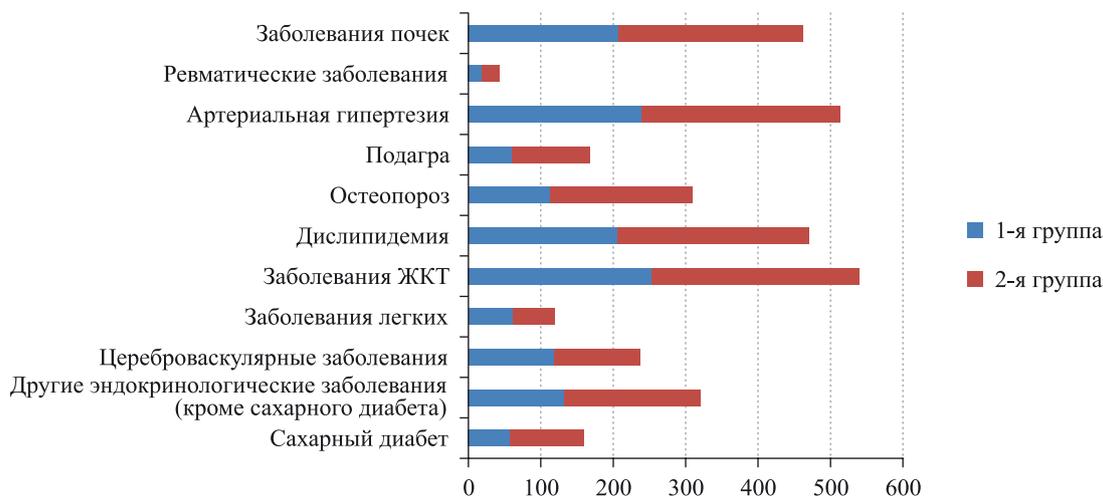


Рис. 1. Сопутствующие заболевания у реципиентов в зависимости от количества применяемых лекарственных препаратов

Fig. 1. Concomitant diseases of recipients depending on the number of drugs used

Общий балл MRCI в группе полипрагмазии высокого риска составил  $58,49 \pm 17,41$ ; 50,27% от общего балла MRCI приходилось на препараты, используемые для лечения сопутствующих заболеваний. Также был проведен сравнительный анализ частоты госпитализаций реципиентов в зависимости от общего балла MRCI (рис. 2).

В ходе анализа была выявлена корреляционная связь общего балла MRCI с частотой госпитализаций. Пациенты с полипрагмазией высокого рис-

ка чаще нуждались в стационарном лечении как в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, так и в других медицинских организациях системы здравоохранения ( $p < 0,05$ ). Несмотря на различие в потребности госпитализаций, сравнительный анализ выживаемости реципиентов трансплантированного сердца с полипрагмазией и полипрагмазией высокого риска не выявил достоверных различий между этими группами реципиентов (рис. 3).

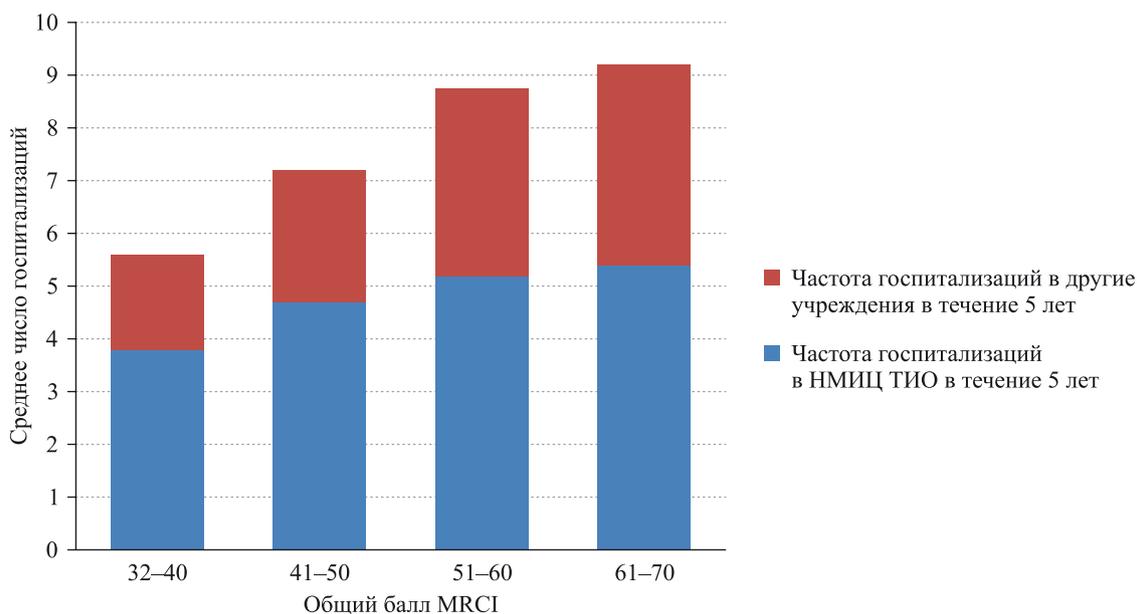


Рис. 2. Частота госпитализаций реципиентов в зависимости от общего балла MRCI

Fig. 2. Frequency of hospitalization of recipients depending on the total MRCI score

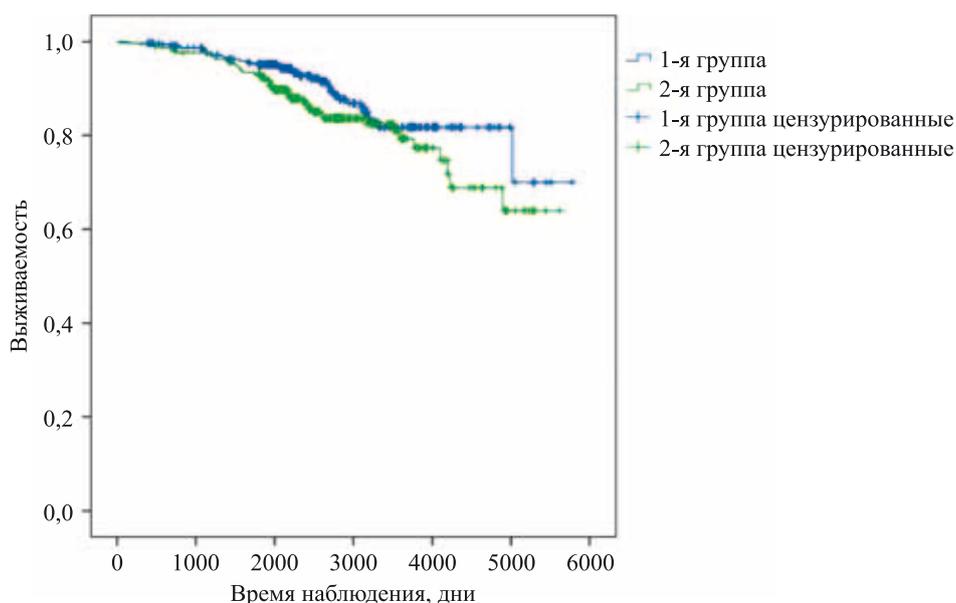


Рис. 3. Кривые выживаемости реципиентов в зависимости от количества применяемых лекарственных препаратов

Fig. 3. Survival curves of recipients depending on the number of drugs used

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что в отдаленном периоде после трансплантации сердца реципиенты принимали в среднем от 5 до 15 наименований лекарственных средств. Значение показателя индекса MRCI коррелировало с количеством сопутствующих заболеваний и осложнений иммуносупрессивной терапии. Таким образом, была выявлена связь данного показателя с частотой госпитализаций. Это первое исследование, оценивающее влияние индекса MRCI на отдаленные результаты наблюдения у реципиентов после трансплантации сердца. На сегодняшний день в зарубежной литературе существует ограниченное количество исследований, в которых оценивался индекс MRCI у реципиентов трансплантированного сердца. Результаты нашего анализа могут стать основой для будущих исследований по данной теме.

При оценке количества сопутствующих заболеваний в среднем у каждого реципиента после трансплантации сердца было диагностировано четыре сопутствующих заболевания, требующих приема от 5 до 15 лекарственных препаратов. Коморбидность реципиентов и пожизненный прием иммуносупрессивной терапии являются факторами риска возникновения полипрагмазии [12], поскольку с увеличением количества сопутствующих заболеваний у данных пациентов возрастает потребность увеличения объема медикаментозной терапии.

В этом исследовании был проведен количественный анализ медикаментозной терапии у реципиентов трансплантированного сердца с использованием индекса MRCI. В исследовании, проведенном в Испании, показатель MRCI составил 42 [14], в то время как общий балл MRCI нашего исследования был равен 49, что можно объяснить при детальном сравнительном анализе компонентов групп медикаментозной терапии: были выявлены значимые отличия результатов компонентов индекса MRCI для иммуносупрессивной терапии и препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. При оценке компонентов обращают на себя внимание высокие баллы, полученные при подсчете частоты приема лекарственных наименований и дополнительных сведений трех групп препаратов, что в совокупности отражает значимость более углубленного анализа медикаментозной терапии у реципиентов после трансплантации сердца для повышения приверженности к терапии.

При сравнительной оценке медикаментозной терапии пациентов, не перенесших трансплантацию сердца, выявлены достоверные отличия результатов индекса MRCI. Так, например, в исследовании С. Suzanne et al. [9] общий балл MRCI у пациентов, имеющих психические заболевания и длительно

принимающих специфическую терапию, составил от 6,21 до 25, в то время как результаты нашего исследования продемонстрировали более высокий показатель данного индекса.

Также высокие показатели MRCI продемонстрировали Р. Kamila et al. [15] у реципиентов после трансплантации печени и почек. В данном исследовании авторы установили, что медикаментозная терапия, оцененная путем применения индекса MRCI, является полезным инструментом для анализа назначенного лечения у реципиентов после трансплантации печени и почек помимо количественной оценки применяемых препаратов.

В нашем исследовании было показано, что реципиенты в группе полипрагмазии высокого риска были более старшего возраста и имели больше сопутствующих патологий, что объясняет более высокий общий балл MRCI за счет препаратов, применяемых для лечения коморбидных состояний. При анализе показателей выживаемости реципиентов двух групп не было выявлено значимых отличий, что свидетельствует о персонализированном подходе при комбинации схем лечения специалистами нашего Центра, а также о высокой приверженности реципиентов к назначенной терапии.

В исследовании А.С. Colavecchia et al. [16] была показана достоверная взаимосвязь между показателями индекса MRCI и частотой госпитализаций в стационар для компенсации различных состояний. Результаты нашего исследования также выявили корреляцию между частотой госпитализаций реципиентов трансплантированного сердца и более высокими показателями MRCI.

Оценивая назначаемую медикаментозную терапию путем расчета индекса MRCI, практикующие врачи могут использовать его в качестве дополнительного инструмента для более легкого выявления пациентов, требующих более пристального внимания при назначении и коррекции терапии с целью уменьшения осложнений на фоне приема многокомпонентной схемы лечения. Поскольку реципиенты после трансплантации сердца вынуждены принимать большое количество жизненно необходимых препаратов, врачи-кардиологи консультативно-диагностического отделения НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова должны уделять особое внимание оценке назначаемой терапии с целью увеличения приверженности к лечению и минимизации осложнений.

## ВЫВОДЫ

Реципиенты трансплантированного сердца в отдаленном послеоперационном периоде вынуждены получать широкий спектр лекарственных средств,

включающий иммуносупрессивную и адьювантную терапию. В связи с этим необходим тщательный контроль за проводимой медикаментозной терапией со стороны специалистов, наблюдающих за реципиентами трансплантированного сердца, с целью оценки лекарственного взаимодействия назначаемых препаратов и повышения приверженности пациентов к режиму врачебных назначений. Своевременный пересмотр врачом дозировок и схем лечения является предиктором благоприятного прогноза отдаленной выживаемости без нежелательных событий. Напротив, низкая приверженность к проводимой терапии и терапевтическая инертность сопровождается снижением качества жизни, повышением частоты госпитализаций и увеличивает риск развития нежелательных событий. В нашем исследовании было показано, что при правильном амбулаторном курировании данной группы пациентов достоверных различий выживаемости в группе пациентов с полипрагмазией и полипрагмазией высокого риска не выявлено.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Трансплантология: итоги и перспективы. Том XIII. 2021 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2022: 416. *Transplantology: results and prospects. Vol. XIII. 2021 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2022: 416.*
2. Муминов ИИ, Колоскова НН, Попцов ВН, Захаревич ВМ, Можейко НП, Саховский СА, Шевченко АО. Опыт амбулаторного наблюдения реципиентов после трансплантации сердца в НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 68–75. *Muminov II, Koloskova NN, Poptsov VN, Zakharevich VM, Mozheiko NP, Sakhovsky SA, Shevchenko AO. Experience of outpatient follow-up of heart transplant recipients at Shumakov center. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (3): 68–75. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-68-75>.
3. Готье СВ, Шевченко АО, Кормер АЯ, Попцов ВН, Шевченко ОП. Перспективы улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16 (3): 23–30. *Gautier SV, Shevchenko AO, Kormer AY, Poptsov VN, Shevchenko OP. Prospects to improve long-term outcomes of cardiac transplantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; 16 (3): 23–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-23-30>.
4. Колоскова НН, Никитина ЕА, Захаревич ВМ, Муминов ИИ, Кван ВС, Попцов ВН и др. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (3): 70–74. *Koloskova NN, Nikitina EA, Zakharevich VM, Muminov II, Cvan VS, Poptsov VN et al. Conversion to everolimus to preserve kidney function in a heart transplant recipient, a personalized approach of immunosuppressive therapy. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (3): 70–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-3-70-74>.
5. Wilkening GL, Brune S, Saenz PF, Vega LM, Kalich BA. Correlation between medication regimen complexity and quality of life in patients with heart failure. *Res Social Adm Pharm.* 2020 Oct; 16 (10): 1498–1501. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.01.003. Epub 2020 Jan 18. PMID: 32001156.
6. George J, Phun Y-T, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother.* 2004; 38 (9): 1369–1376. doi: 10.1345/aph.1D479.
7. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2007; 39: 1287–1300.
8. Abdelbary A, Kaddoura R, Balushi SA, Ahmed S, Galvez R, Ahmed A et al. Implications of the medication regimen complexity index score on hospital readmissions in elderly patients with heart failure: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2023 Jun 19; 23 (1): 377. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04062-2>.
9. Harris SC, Jean SJ. Characterization of the medication regimen complexity index in high-utilizer, adult psychiatric patients. *Ment Health Clin.* 2020 Jul 2; 10 (4): 207–214. <https://doi.org/10.9740/mhc.2020.07.207>.
10. Masumoto S, Sato M, Momo K, Matsushita A, Suzuki K, Shimamura H et al. Development of medication regimen complexity index: Japanese version and application in elderly patients. *Int J Clin Pharm.* 2021 Aug; 43 (4): 858–863. doi: 10.1007/s11096-020-01185-z. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33136252.
11. Клинические рекомендации «Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца», Российское трансплантологическое общество, одобрены Научно-практическим Советом Минздрава РФ в 2023. Clinical Recommendations «Heart Transplantation, the presence of a transplanted heart, heart graft die-off and rejection», Russian Transplant Society, approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2023.
12. Сычев ДА, Отделенов ВА, Краснова НМ, Ильина ЕС. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (12): 94–102. *Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Ilyina ES. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. Ter*

*Arkh.* 2016; 88 (12): 94–102. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh2016881294-102.

13. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017 Oct 10; 17 (1): 230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.

14. Gomis-Pastor M, Roig Mingell E, Mirabet Perez S, Brossa Loidi V, Lopez Lopez L, Diaz Bassons A et al. Multimorbidity and medication complexity: New challenges in heart transplantation. *Clin Transplant.* 2019 Oct; 33 (10): e13682. doi: 10.1111/ctr.13682. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31368585.

15. Kamila P, Smith SG, Patzer R, Wolf MS, Marina S. Medication regimen complexity in kidney and liver transplant recipients. *Transplantation.* 2014 Oct 15; 98 (7): e73–e74.

16. Colavecchia AC, Putney DR, Johnson ML, Aparasu RR. Discharge medication complexity and 30-day heart failure readmissions. *Res Social Adm Pharm.* 2017 Jul-Aug; 13 (4): 857–863. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.10.002. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27771308.

Статья поступила в редакцию 17.05.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 17.05.2024

**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**



Ф. СП-1		<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		<b>ПН380</b> (индекс издания)							
				количество комплектов							
на 2025 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)						(адрес)					
Кому											
						(фамилия, инициалы)					

---

Ф. СП-1		<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА на журнал <b>ПН380</b> (индекс издания)							
ПВ	место	ли-тер									
				количество комплектов							
на 2025 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)						(адрес)					
Кому											
						(фамилия, инициалы)					

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-133-139

## РАЗРАБОТКА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО НАСОСА ДЛЯ СИСТЕМЫ ЭКМО

*А.П. Кулешов, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, А.С. Бучнев, О.Ю. Есипова*

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

**Цель:** на сегодняшний день системы ЭКМО остаются основным видом кратковременной поддержки кровообращения при различных клинических ситуациях. Одним из главных элементов этой системы является насос крови. Целью данного исследования является разработка первого отечественного центробежного насоса для применения в системах ЭКМО. **Материалы и методы.** На основе систематического литературного анализа были сформулированы основные медико-технические требования к экстракорпоральному центробежному насосу. Для создания 3-мерных математических моделей внешнего корпуса насоса и всех его внутренних компонентов проведены расчеты в программном комплексе САПР SolidWorks (SolidWorks Corp., США). Спроектированы и разработаны гидродинамические стенды для оценки работы макета центробежного насоса. Проведены исследования насоса для получения расходно-напорных и гемолизных характеристик. **Результаты.** Проведено 3D-моделирование геометрических параметров проточного рабочего колеса насоса. Выполнена оценка потока жидкости в диапазоне вращения ротора при скоростях от 3000 до 7000 об/мин. Испытания на гидродинамическом стенде проходили в условиях, имитирующих сопротивление оксигенатора и соединительных канюлей. Расходно-напорная характеристика получена исходя из заданных медико-технических требований для рабочего диапазона расхода от 1 до 5 л/мин при перепадах давления в 200–400 мм рт. ст. **Заключение.** По полученным данным 3-мерного моделирования и стендовых экспериментов получена модель экстракорпорального центробежного насоса, которая при первых исследованиях показала свою эффективность. Будут проведены дальнейшие экспериментальные исследования для получения энергетических и биологических характеристик разрабатываемого устройства.

*Ключевые слова:* 3-мерная компьютерная модель, центробежный насос, экстракорпоральный насос, расходно-напорная характеристика, гемолиз, ЭКМО.

## DEVELOPMENT OF AN EXTRACORPOREAL PUMP FOR ECMO SYSTEMS

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

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

**Objective:** today, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) systems remain the main type of short-term circulatory support in various clinical situations. One of the main elements of this system is a blood pump. The objective of this study is to develop the first domestic centrifugal pump for use in ECMO systems. **Materials and methods.** Based on a systematic literature review, the main medical and technical requirements for an extracorporeal centrifugal pump were formulated. To create 3D mathematical models of the outer casing of the pump and all its internal components, calculations were performed in CAD software package SolidWorks (SolidWorks Corp., USA). Hydrodynamic test benches were designed and developed to evaluate the performance of the centrifugal pump mockup. The pump was studied to obtain its head-capacity curve (HCC) and hemolytic characteristics. **Results.** 3D modeling of geometrical parameters of the pump flow impeller was performed. Fluid flow was assessed in the rotor rotation range at speeds from 3000 to 7000 rpm. Hydrodynamic bench tests were performed under conditions simulating the resistance of the oxygenator and connecting cannulas. The HCC was obtained based on the given medical and technical requirements for the operating flow range from 1 to 5 l/min at pressure drops

**Для корреспонденции:** Кулешов Аркадий Павлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (915) 292-47-98. E-mail: ilovemylene@yandex.ru

**Corresponding author:** Arkadiy Kuleshov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (915) 292-47-98. E-mail: ilovemylene@yandex.ru

of 200 to 400 mm Hg. **Conclusion.** Based on results from the 3D modeling and bench experiments, a model of extracorporeal centrifugal pump was obtained, which showed its efficiency during the first trials. Further experimental studies will be conducted to obtain the energy and biological characteristics of the developed device.

*Keywords:* 3D computer model, centrifugal pump, extracorporeal pump, head-capacity curve, hemolysis, ECMO.

## ВВЕДЕНИЕ

В результате многочисленных технических инноваций в последние годы системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) получили широкое применение у пациентов с легочной, сердечной и сердечно-легочной недостаточностью. Системы стали более эффективными, компактными и даже портативными [1–2].

Центробежный насос (ЦН), являясь неотъемлемой составляющей экстракорпорального контура в системе ЭКМО, обеспечивает поддержание гемодинамических параметров пациентов во время процедуры, компенсирует недостаточность кровообращения или частично замещает сниженную насосную функцию сердца, обеспечивает ток крови через мембранный оксигенатор для насыщения ее кислородом и элиминации углекислого газа, протезируя легочную функцию.

Увеличение количества выполняемых процедур установки систем ЭКМО в отделениях интенсивной терапии и кардиореанимации на протяжении десятилетий демонстрирует высокие показатели выживаемости у пациентов в критических состояниях, а разработка и внедрение отечественного центробежного насоса позволят повысить качество и доступность высокотехнологичных медицинских услуг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе аналитического обзора библиографических источников по направлению развития экстракорпоральных насосов для систем ЭКМО были сформулированы основные медико-технические требования к разрабатываемому ЦН:

- длина корпуса до 80 мм;
- максимальный внешний диаметр 50 мм;
- диаметр импеллера до 30 мм;
- масса до 50 г.

Разрабатываемый насос имеет встроенный длинный цилиндрический электродвигатель [3].

Новый центробежный насос имеет посадочное место и магнитную муфту, позволяющую беспрепятственно использовать двигатель. Головка насоса фиксируется на двигателе таким образом, что кольцевая проточная часть обеспечивает достаточное охлаждение двигателя кровью при разных условиях эксплуатации.

Разрабатываемое устройство представляет собой колбу, в которой находится 8-лопастной импеллер за-

крытого типа, фиксированный на шарнирной опоре. Рабочее колесо, диаметр которого практически равен диаметру двигателя, расположено между входом насоса и корпусом двигателя. ЦН, предназначенные для искусственного кровообращения, имеют рабочие колеса довольно большого диаметра, порядка 50 мм (например, Rotaflow, Maquet, Германия), что позволяет перекачивать кровь при низкой скорости вращения. По предварительным расчетам, головка разрабатываемого насоса должна обеспечивать достаточную окружную скорость импеллера диаметром около 30 мм. При этом данная скорость может быть чрезмерной и создавать высокую нагрузку на эритроциты, увеличивая касательные напряжения в пристеночном слое и напряжения, пропорциональные градиенту скорости, возникающие при обмене количества движения между эритроцитами в потоке [4]. Поэтому одним из основных направлений, дополнительно нуждающимся в проработке, был детальный расчет конструкции импеллера при минимизации скорости вращения ротора.

## Методы 3D-моделирования

Для создания трехмерной модели ЦН использовалась программа SolidWorks (Dassault Systèmes, Франция). С помощью компьютерного моделирования потока для анализа модели была спроектирована теоретическая расходно-напорная характеристика (РНХ) насоса. Исследование литературных источников по компьютерному моделированию потока в насосах показало, что основное внимание уделяется построению расчетной сетки и выбору модели турбулентности. Недостатки моделей турбулентности могут привести к ошибкам в расчетах [5, 6]. Были использованы программные методы для расчета гидродинамики потока внутри полостей насоса, чтобы получить более точные характеристики. Основные параметры моделирования включали оценку напряжений и скорости потока для минимизации зон стагнации и рециркуляции. Также сравнивали теоретические данные с реальными результатами макета насоса на гидродинамическом стенде, имитирующем условия процедуры ЭКМО с оксигенатором LivaNova (INSPIRE, США). Для выбора рабочих характеристик насоса в режиме использовались параметры ЦН RotaFlow, который широко применяется в медицинской практике [7].

## Разработанная конструкция импеллера центробежного насоса

Конструкция рабочего колеса разработана таким образом, что крыльчатка состоит из 4 радиальных лопастей, между которыми добавлены 4 промежуточные лопатки, формой повторяющие радиальные и составляющие половину их длины. Углы входа и выхода лопастей импеллера перпендикулярны к оси (рис. 1). Вариация углов закрутки лопастей не привела к существенным изменениям гидродинамики и технологически затрудняла производственную реализацию.

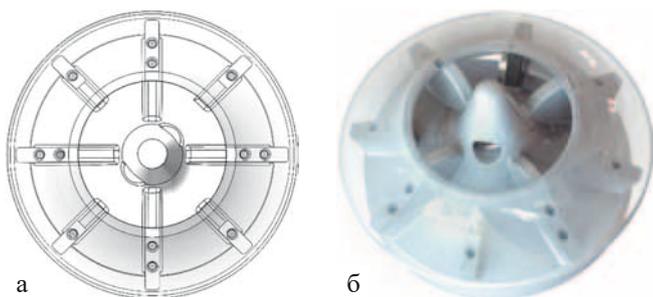


Рис. 1. Модель рабочего колеса: а – модификация 8-лопастной структуры крыльчатки импеллера; б – 3D-модель импеллера

Fig. 1. Impeller model: а – modification of the 8-blade impeller structure; б – 3D model of the impeller

Проектируемая конструкция ЦН содержит 4 входных в импеллер канала, каждый из которых раздваивается за счет коротких лопаток. Входная и выходная площади сечений проточного тракта импеллера соразмерны, а обтекаемость канала позволяет беспрепятственно переносить объем жидкости. Экспоненциальная геометрия канала обеспечивает ламинарный поток внутри насоса и оптимальное сопряжение этого потока с корпусом насоса.

В импеллере на уровне шарнирной опоры содержатся отверстия, которые способствуют промыванию насоса и, следовательно, снижению тромбогенности без какого-либо измеримого ухудшения гидравлических характеристик.

## Вычислительная гидродинамика

Помимо экспериментальных исследований свойств насоса конструкция была рассчитана методом вычислительной гидродинамики, для чего использовался пакет программного обеспечения SolidWorks (Dassault Systèmes, Франция) и Ansys (ANSYS Inc., США). Для всей области течения была создана сетка, содержащая примерно 220 000 элементов. Кровь для расчетов рассматривалась как ньютоновская жидкость с вязкостью 5,0 мПа·с и плотностью 1055 г/см<sup>3</sup>. Пример результатов расчетов приведен на рис. 2, на котором показано распределение давления и траектории потока жидкости.

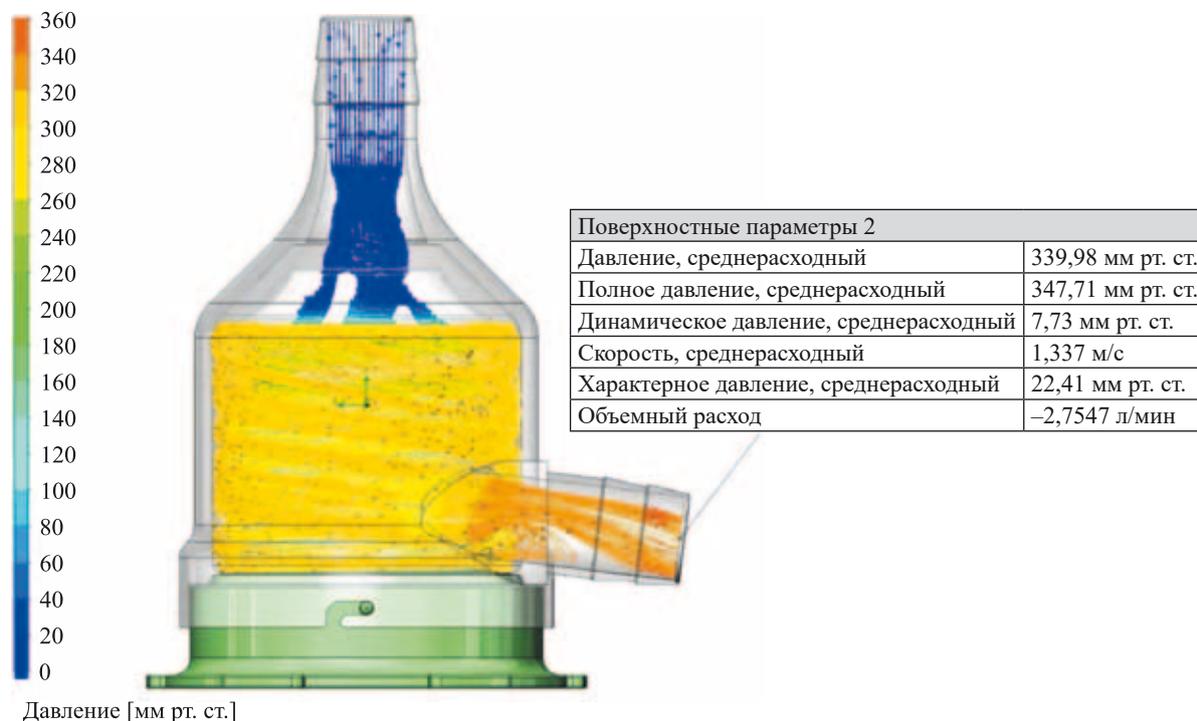


Рис. 2. Траектории движения частиц при скорости вращения импеллера 7000 об/мин, потоке 2,7 л/мин и давлении 340 мм рт. ст. (режим ЭКМО)

Fig. 2. Particle trajectories at 7000 rpm impeller speed, 2.7 L/min flow and 340 mmHg pressure (ECMO mode)

Получена расчетная расходно-напорная характеристика, которая приведена в качестве наглядности исследований в части экспериментов для сравнения со стендовыми результатами работы насоса в контуре циркуляции потока.

В процессе компьютерных исследований и математических расчетов выяснилось незначительное наличие падения КПД рабочего колеса на величину 5–7%. На это повлияло в первую очередь наличие рециркуляционного потока с сопутствующими гидродинамическими потерями. Численные расчеты выявили высокие поток и скорость на задней стороне рабочего колеса и внутри отверстий. Исследования показали, что поток рециркуляции через отверстия



Рис. 3. Разрабатываемый центробежный насос: а – 3D-модель спроектированного насоса; б – макет спроектированного насоса

Fig. 3. Centrifugal pump under development: a – 3D model of the designed pump; б – model of the designed pump



Рис. 4. Оценка РНХ изготовленной головки центробежного насоса

Fig. 4. Evaluation of the HCC of the fabricated centrifugal pump head

рабочего колеса имеет значения в диапазоне от 0,3 до 1,0 л/мин на отверстие в зависимости от скорости вращения и разницы давлений. Объем заполнения насоса составил 16 мл. Поток имеет плавные переходы в области спирального отвода. Наибольшее значение касательных напряжения в режиме ЭЖМО (давление 350 мм рт. ст. и расход 5 л/мин) составило 125 Па при среднем значении 40 Па.

### Прототип центробежного насоса

В результате предварительных компьютерных исследований была построена 3-мерная модель ЦН (рис. 3, а). На ее основе с помощью крупноформатного медицинского 3D-принтера Formlabs 3b1 (США) были напечатаны детали макетного образца. Качество образцов, полученных стереолитографией (SLA) – лазерной технологией печати из биосовместимого стерилизуемого хирургического фотополимера Gorky Liquid (хирургический), имеет точность 25 мкм. При этом ротор состоит из рабочей части с диском, фиксируемым на шариковом подшипнике, в котором размещается магнит, используемый для привода. Макетный образец насоса, собранный для проведения стендовых испытаний, показан на рис. 3, б.

В сборочную единицу был добавлен 4-полюсный магнит с замыкающим кольцом из стали 10 и опорный шарик, изготовленный на заказ из прочного оксида алюминия  $Al_2O_3$  (корунд, алунд). Корпус ЦН содержит выходной штуцер с внутренним диаметром 3/8 дюйма. Вращение рабочего колеса осуществляется за счет внешнего привода с помощью магнитной муфты.

### Экспериментальное исследование РНХ

Испытания макетного образца состояли из двух направлений, проведенных последовательно. Первый эксперимент заключался в оценке корреляции РНХ, полученной в программных расчетах на замкнутом контуре [8, 9]. Исследования в режиме постоянных оборотов были выполнены в рамках петли кровообращения, которая имитирует основные элементы, такие как сопротивление, инерция жидкости и податливость аорты. Головка насоса запускалась на приводе Deltastream (Medos, Германия) (рис. 4). В качестве модельной жидкости использовалась дистиллированная вода. Скорости вращения от 3000 до 7000 об/мин оказалось достаточно для реализации режима ЭЖМО. При увеличении оборотов до 8500 об/мин импеллер соприкасался с корпусом из-за возрастающей гидравлической подъемной силы.

На втором этапе был собран гидродинамический перфузионный стенд, описанный подробно в ста-

тье [10]. Стенд имитирует систему ЭКМО, в которой последовательно включена линия из насоса, оксигенатора с теплообменником, а также дополнительного оксигенатора, который подключен к деоксигенирующей газовой 5% смеси CO<sub>2</sub> и выступает в роли «пациента» (рис. 5).

При исследовании эффективности насоса в контуре использовалась донорская кровь с антикоагулянтом, разбавленная до гематокрита 25% ввиду требуемого объема заполнения контура минимальным объемом 700 мл.

Были проведены исследования (n = 4) параметров гемолиза на основе оценки нормализованного индекса гемолиза (формула) [4].

$$N.I.H. \text{ g / 100 l} = \Delta \text{freeHb} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{100}{Q \times T},$$

где  $\Delta \text{free Hb}$  – увеличение свободного гемоглобина плазмы (г/л) в течение интервала времени выборки; V – объем контура (л); Q – расход крови (л/мин); Ht – гематокрит (%); T – время работы насоса (мин).

Температура жидкости внутри контура поддерживалась постоянной на уровне 37,5 °С. Продолжительность экспериментов составляла 6 часов. По завершении исследований насосы проверяли на предмет образования тромбов.

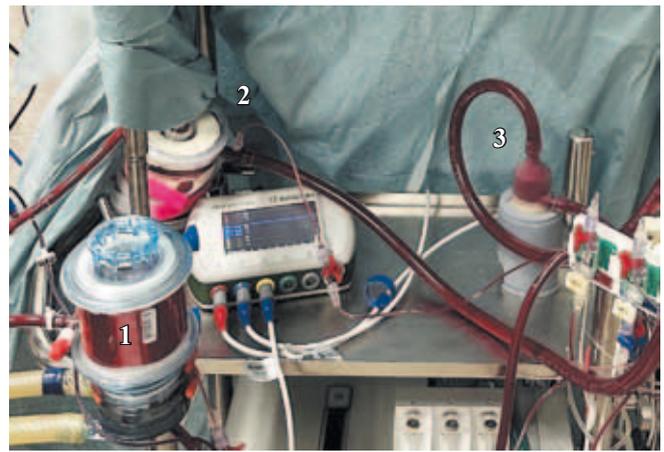


Рис. 5. Оценка оксигенирующих свойств и гемолиза в режиме ЭКМО. 1 – оксигенатор LivaNova (INSPIRE, USA); 2 – деоксигенатор; 3 – разработанный центробежный насос

Fig. 5. Evaluation of oxygenating properties and hemolysis in ECMO mode. 1 – LivaNova oxygenator (INSPIRE, USA); 2 – deoxygenator; 3 – developed centrifugal pump

## РЕЗУЛЬТАТЫ

График РНХ представлен на рис. 6 и показывает сопоставимость ожидаемых и полученных результатов с точностью 2,5 ± 0,5%.

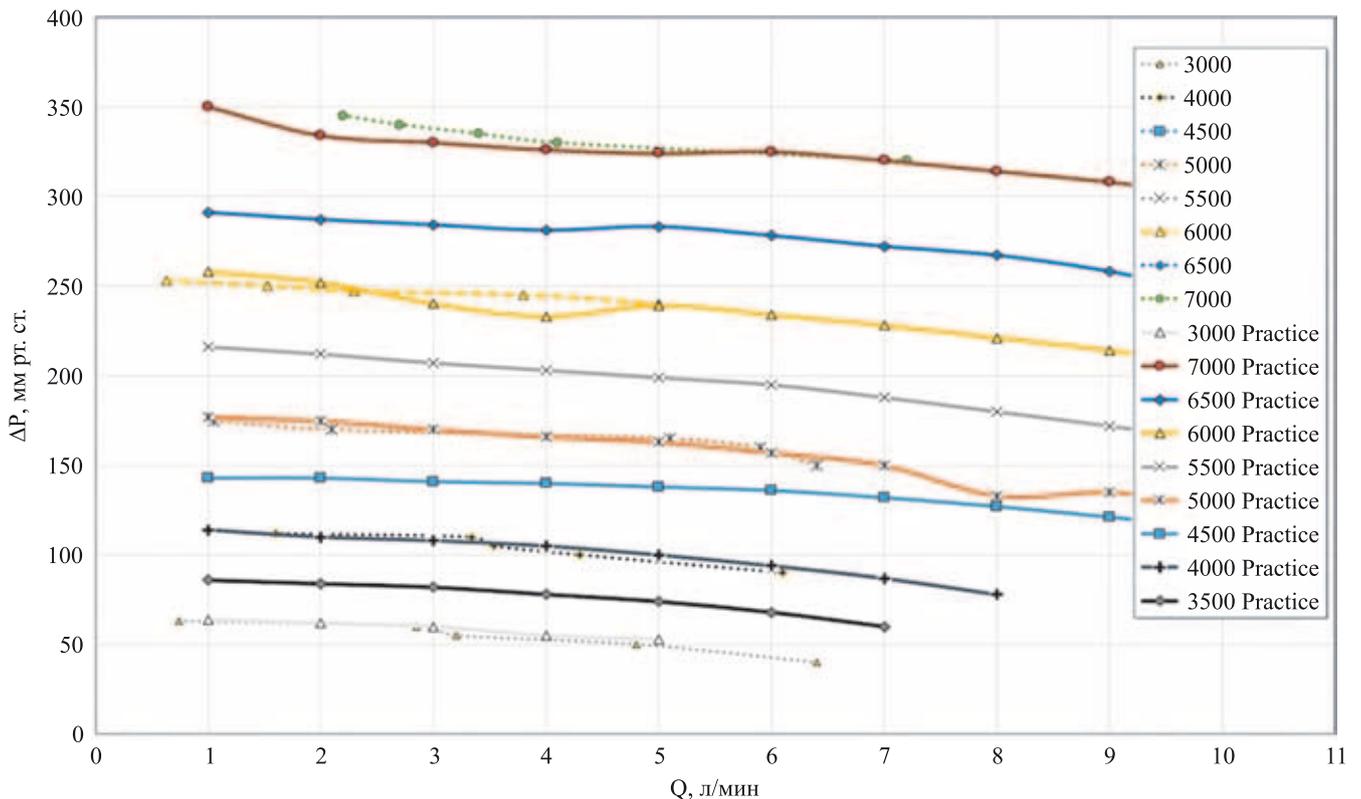


Рис. 6. Расходно-напорная характеристика насоса. Пунктирная линия – компьютерное моделирование, сплошная линия – результаты стендовых испытаний

Fig. 6. Head-capacity curve of the pump. Dotted line indicates computer modeling, solid line shows bench test results

Успешные результаты работоспособности и эффективности экспериментального образца центробежного насоса позволили перейти ко второму этапу – проведению серий исследований по оценке оксигенирующих свойств и гемолиза в режиме ЭКМО.

Насос успешно перекачивал кровь через два оксигенатора, при этом насыщение кислородом крови получено на высоком уровне. Нормализованный индекс гемолиза исследуемого насоса в начале и в конце эксперимента составляли  $0,001 \pm 0,001$  г/100 л и  $0,002 \pm 0,001$  г/100 л соответственно, что удовлетворяет динамике заданных условий эксплуатации. Гематокрит крови в процессе исследований снизился по усредненным данным с  $25 \pm 2$  до  $24 \pm 2\%$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные расчеты и испытания макетного образца ЦН показали высокую корреляцию с заданными медико-техническими требованиями. Насос имеет небольшие габариты, но при этом обеспечивает требуемую гидравлическую мощность для достижения перепада давления 300–400 мм рт. ст. при расходе 5–6 л/мин.

Реальный перепад давления отличается от теоретического не более чем на 3%. РНХ имеет пологую структуру, свойственную характеристикам ЦН. В режиме ЭКМО скорость вращения ротора составляет 6000–6500 об/мин, что значительно меньше по сравнению с применяемым в клинической практике насосом Deltastream (Medos, США) [11]. Разработанная конструкция рабочего колеса позволила получить минимальные вихревые потоки, отсутствие застоя жидкости. Расчетное среднее значение касательных напряжений составило 40 Па, не превысив максимальные допустимые значения порога разрушения эритроцитов в 150 Па [4]. С учетом уменьшения скорости вращения ротора на 500–600 оборотов значения гемолиза, ожидаемые в дальнейших экспериментах, находятся в допустимых пределах.

Разработка прямых лопастей упрощает дальнейшее производство насоса. Исследование рабочего колеса с предложенной конфигурацией лопастного аппарата показало увеличение уровня напора при сохранении скорости жидкости через проточный тракт. РНХ данной модели позволяет увеличить чувствительность к преднагрузке, что в свою очередь увеличивает значение пульсации в условиях применения оксигенатора и канюль низкого диаметра.

Дополнительные отверстия представляют собой эффективную модификацию, которая способствует промыванию насоса и, следовательно, нетромбогенности без какого-либо измеримого ухудшения гидравлических характеристик. Наблюдалось лишь

незначительное увеличение крутящего момента рабочего колеса в пределах до 7%, что указывает на снижение КПД рабочего колеса на эту величину. Это можно объяснить наличием рециркуляционного потока с сопутствующими гидродинамическими потерями. Численные расчеты выявили высокие поток и скорость на задней стороне рабочего колеса и внутри отверстий, которые составили 0,3–1,0 л/мин в зависимости от напора и расхода.

При разработке окончательной конструкции было выбрано закрытое рабочее колесо, чтобы минимизировать поток внутренних утечек и обеспечить большой зазор.

В экспериментах на перфузионном стенде, в котором насос был интегрирован в контур, имитирующий ЭКМО, была продемонстрирована общая биосовместимость насоса и низкое повреждение крови в течение 6 часов исследований ( $n = 4$ ). Максимальное значение нормализованного индекса гемолиза составило 0,003 г/100 л, что явилось следствием неидеальных возможностей 3D-печати. В экспериментах тромбов не обнаружено. Насос успешно преодолел сопротивление двух оксигенаторов, которое составило около 200 мм рт. ст.

## ВЫВОДЫ

Представленные результаты показывают, что разработанный макет центробежного насоса продемонстрировал большой потенциал для систем ЭКМО. Гидравлические возможности достаточны для применения в традиционных системах вспомогательного кровообращения. Дальнейшие разработки будут направлены на оптимизацию ротора, сравнительные исследования различных конструкций, создание малообъемного типа насоса и адаптацию экспериментальных моделей к производству методом литья.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramston membrane lung. *N Engl J Med.* 1972; 286 (12): 629–634.
2. Philipp A, Arlt M, Amann A, Lunz D, Müller T, Hilker M et al. First experience with the ultra-compact mobile extracorporeal membrane oxygenationsystem Cardiohelp in interhospital transport. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2011; 12 (6): 978–981.
3. Dembinski R, Kopp R, Henzler D, Hochhausen N, Oslender N, Max M et al. Extracorporeal Gas Exchange with

- the DeltaStream Rotary Blood Pump in Experimental Lung Injury. *Artif Organs*. 2003; 27 (6): 530–536.
4. Thamsen B, Blümel B, Schaller J, Paschereit CO, Affeld K, Goubergrits L, Kertzscher U. Numerical analysis of blood damage potential of the HeartMate II and HeartWare HVAD rotary blood pumps. *Artif Organs*. 2015; 39 (8): 651–659.
  5. Yu H, Janiga G, Thévenin D. Computational fluid dynamics-based design optimization method for Archimedes screw blood pumps. *Artif Organs*. 2016; 4: 341–352.
  6. Nishida M, Yamane T, Tsukamoto Y, Ito K, Konishi T, Masuzawa T et al. Shear evaluation by quantitative flow visualization near the casing surface of a centrifugal blood pump. *JSME Int J*. 2002; 45: 981–988.
  7. Kashiwa K, Nishimura T, Saito A, Kubo H, Fukaya A, Tamai H et al. Left heart bypass support with the Rotaflow Centrifugal Pump® as a bridge to decision and recovery in an adult. *J Artif Organs*. 2012; 15 (2): 207–210.
  8. Кулешов АП, Иткин ГП. Расчет основных характеристик канального ротора при проектировании центробежного насоса крови. *Медицинская техника*. 2018; 5: 14–18. Kuleshov AP, Itkin GP. Calculation of the main characteristics of a channel rotor when designing a centrifugal blood pump. *Biomedical Engineering*. 2019; 52: 311–315.
  9. Itkin GP, Bychnev AS, Kuleshov AP, Drobyshev AA. Haemodynamic evaluation of the new pulsatile-flow generation method in vitro. *Int J Artif Organs*. 2020; 43 (3): 157–164.
  10. Rinaudo A, Pasta S. Development of a self-pumping extracorporeal blood oxygenation device characterized by a rotating shaft with embedded fiber packages. *Int J Artif Organs*. 2020; 43 (6): 393–400.
  11. Gobel C, Arvand A, Eilers R, Marseille O, Bals C, Meyns B et al. Development of the MEDOS/HIA DeltaStream Extracorporeal Rotary Blood Pump. *Artif Organs*. 2001; 25 (5): 358–365.

Статья поступила в редакцию 14.08.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 14.08.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-140-148

# ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОНСЕРВАЦИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА НА АКТИВАЦИЮ БЕЛКОВ АДГЕЗИИ И СИНТЕТИЧЕСКУЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ

М.О. Жульков<sup>1</sup>, Н.А. Кармадонова<sup>1</sup>, М.А. Суровцева<sup>1, 2</sup>, И.И. Ким<sup>1, 2</sup>, О.В. Повещенко<sup>1, 2</sup>, И.С. Зыков<sup>1</sup>, А.Р. Таркова<sup>1</sup>, Д.А. Сирота<sup>1, 3</sup>, А.В. Протопопов<sup>1</sup>, А.Г. Макаев<sup>1</sup>, Ф.Ю. Косимов<sup>1</sup>, М.Н. Муртазалиев<sup>1</sup>, А.В. Гусева<sup>1</sup>, Х.А. Агаева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр – Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

**Цель.** Провести сравнительное исследование эффективности фармакохолодовой консервации раствором Кустодиола® (Custodiol НТК, Dr Franz Köhler Chemie GmbH, Бенсхайм, Германия) и нормотермической аутоперфузии сердечного трансплантата в составе сердечно-легочного комплекса *ex vivo*. **Материалы и методы.** В качестве модели для проведения серии острых экспериментов использовали свиней породы ландрас весом  $50 \pm 5$  кг в возрасте 4–5 мес. ( $n = 10$ ). В экспериментальной группе ( $n = 5$ ) кондиционирование сердечно-легочного комплекса проводили методом аутоперфузии в течение 6 ч. В контрольной группе восстановление насосной функции сердца осуществляли после 6-часовой фармакохолодовой консервации Кустодиолом®. Эффективность методов консервации сердечного трансплантата оценивали путем измерения маркеров ишемии миокарда, синтетической функции эндотелиоцитов, маркеров эндотелиальной активации (селектины Е/Р, эндотелиальный фактор роста). **Результаты.** После реперфузии сердечного трансплантата было обнаружено статистически значимое повышение концентрации маркеров ишемии миокарда в контрольной группе, также отмечалось значительное снижение синтеза эндотелиального релаксирующего фактора в группе консервации раствором Кустодиола® (378,5 [226,4; 539,7] против 542,1 [377,6; 853,2] мкмоль/мл в группе аутоперфузии,  $p < 0,05$ ). Степень реперфузионного повреждения/активации коронарного эндотелия в контрольной группе была в несколько раз выше, чем в группе нормотермического аутоперфузионного кондиционирования. При этом сердечный выброс после 6-часового кондиционирования трансплантатов составил 0,63 [0,37; 0,80] и 0,37 [0,23; 0,37] л/мин в экспериментальной и контрольной группах соответственно ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Нормотермическая аутоперфузия показала значительное преимущество в сохранении морфофункционального статуса донорского сердца по сравнению с фармакохолодовой консервацией кустодиолом® в течение 6 ч кондиционирования трансплантата *ex vivo*.

*Ключевые слова:* аутоперфузия, консервация сердца, нормотермическая перфузия, реперфузионное повреждение, трансплантация сердца, фармакохолодовая консервация.

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

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

# EFFECT OF PROLONGED CARDIAC GRAFT PRESERVATION ON ADHESION PROTEIN ACTIVATION AND SYNTHETIC ENDOTHELIAL FUNCTION

M.O. Zhulkov<sup>1</sup>, N.A. Karmadonova<sup>1</sup>, M.A. Surovtseva<sup>1, 2</sup>, I.I. Kim<sup>1, 2</sup>, O.V. Poveshchenko<sup>1, 2</sup>, I.S. Zykov<sup>1</sup>, A.R. Tarkova<sup>1</sup>, D.A. Sirota<sup>1, 3</sup>, A.V. Protopopov<sup>1</sup>, A.G. Makaev<sup>1</sup>, F.Yu. Kosimov<sup>1</sup>, M.N. Murtazaliev<sup>1</sup>, A.V. Guseva<sup>1</sup>, K.A. Agaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Objective:** to conduct a comparative study of the efficacy of Custodiol<sup>®</sup> cardioplegia (Custodiol HTK, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Germany) and normothermic autoperfusion of heart graft as a part of an *ex vivo* cardiopulmonary complex (CPC). **Methods.** Landrace pigs weighing  $50 \pm 5$  kg and aged 4–5 months ( $n = 10$ ) were used as the model for a series of acute experiments. In the experimental group ( $n = 5$ ), the CPC was conditioned by autoperfusion for 6 hours. In the control group, the heart's pumping function was restored after a 6-hour cold preservation with Custodiol<sup>®</sup>. The effectiveness of cardiac graft preservation methods was evaluated by measuring myocardial ischemic markers, endothelial synthetic function, and endothelial cell activation markers (E- and P-selectins, endothelial growth factor). **Results.** Following cardiac graft reperfusion, the control group exhibited a statistically significant increase in the concentration of myocardial ischemia markers; also, there was a significant decrease in the synthesis of endothelium-derived relaxing factor in the Custodiol<sup>®</sup> solution preservation group ( $378.5 [226.4; 539.7]$  vs.  $542.1 [377.6; 853.2]$   $\mu\text{M/mL}$  in the autoperfusion group,  $p < 0.05$ ). The degree of coronary endothelial reperfusion injury/activation was several times higher in the control group than in the normothermic autoperfusion conditioning group. Moreover, cardiac output after a 6-hour graft conditioning was  $0.63 [0.37; 0.80]$  and  $0.37 [0.23; 0.37]$  L/min in the experimental and control groups, respectively ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Normothermic autoperfusion showed a significant advantage in preserving the morphofunctional status of the donor heart compared with cold preservation with Custodiol<sup>®</sup> during 6 hours of *ex vivo* graft conditioning.

*Keywords:* autoperfusion, heart preservation, normothermic perfusion, reperfusion injury, heart transplantation, cold preservation.

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная дисфункция трансплантата является наиболее частой причиной смерти и заболеваемости реципиентов сердца [1]. Время ишемии, состав консервирующего раствора, а также способ консервации являются потенциальными факторами, ответственными за начальную эндотелиальную дисфункцию, и возможно, модулируют поздние эндотелиальные функциональные изменения – васкулопатию трансплантата. Именно поэтому экспериментальные и клинические исследования все чаще используют миокардиальные и эндотелиальные конечные точки как маркер качества сохранения функции трансплантата [2].

Одним из неизбежных явлений на этапе реперфузии трансплантата является взаимодействие между эндотелием коронарных сосудов и циркулирующими в крови нейтрофилами. Именно повреждение эндотелия является первичным результатом реперфузии, приводящим к перегрузке кардиомиоцитов кальцием («кальциевый парадокс»), развитию отека и образованию кислородных радикалов нейтрофилами. Это повреждение происходит через 2,5–5 минут после

начала реперфузии и предполагает первоначальное замедление или ролинг (*от англ. rolling* – перекачивание) нейтрофилов вдоль эндотелия в первые моменты реперфузии с последующей прочной фиксацией и диапедезом нейтрофилов в миокард, где происходит взаимодействие нейтрофилов и миоцитов, приводящее к некрозу [3]. Адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке является первоначальным этапом не только иммунного ответа, но и воспалительного компонента реперфузии. Особенно при постишемической реперфузии миокарда инфильтрация лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов) вызывает значительные функциональные нарушения [4]. Ишемия с последующей реперфузией также способствует уменьшению стимулированного агонистами базального синтеза оксида азота (NO) [5], которое, как было показано ранее, увеличивает адгезию лейкоцитов к эндотелию [6]. Более того, начало реперфузии совпадает с выраженным снижением синтеза эндотелий-релаксирующего фактора, всплеском образования свободных радикалов и экспрессией P-селектина [3, 7].

Антиадгезионная терапия – это новый подход к ингибированию процессов ишемически реперфу-

зионного повреждения. Один из таких подходов заключается в использовании моноклональных антител против специфических молекул адгезии [8]. Антитела, блокирующие адгезию, способствуют уменьшению степени реперфузионного повреждения миокарда [9]. Терапевтическое использование этой или подобных антиадгезионных стратегий может улучшить восстановление функции миокарда и коронарных сосудов после операции на сердце или трансплантации, однако по-прежнему подобные подходы ограничиваются исключительно экспериментальными работами. Поэтому исследование и внедрение в клиническую практику эффективных и экономически выгодных способов длительного кондиционирования сердечных трансплантатов позволит не только увеличить число трансплантаций за счет расширения географии донорских баз, но и значительно улучшить отдаленные результаты трансплантации, уменьшая риск развития васкулопатии трансплантата.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве модели для проведения серии экспериментов были использованы свиньи породы ландрас, самки, весом  $50 \pm 5$  кг в возрасте 4–5 месяцев ( $n = 10$ ). Уход, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Проведение экспериментального исследования было одобрено локальной комиссией по биоэтике (Протокол № 2 от 01.09.2022 года).

В экспериментальной группе ( $n = 5$ ) кондиционирование сердца проводили в условиях 6-часовой нормотермической аутоперфузии сердечно-легочного комплекса *ex vivo*, затем выполняли фармакохолодовую консервацию раствором Кустодиола® при  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 часа с последующей реперфузией аппаратом искусственного кровообращения. В качестве группы контроля ( $n = 5$ ) выступали сердца, консервированные в течение 6 часов согласно принятому к клинике протоколу фармакохолодовой консервации трансплантата раствором Кустодиола® (рис. 1).

### Предоперационная подготовка и анестезиологическое пособие

В день эксперимента всем животным натошак выполняли премедикацию (золетил-100). Дозу подбирали индивидуально, согласно весо-ростовым параметрам. После наступления сна подготавливали операционное поле и область катетеризации сосудов шеи. Затем животное транспортировали на операционный стол и закрепляли в положении «на спине» для последующей интубации трахеи, установки центрального артериального и венозного катетеров. Эксперимент выполняли в условиях эндотрахеального наркоза севофлюраном и миорелаксации (рокурония бромид). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Draeger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (20–30 см вод. ст.) и на выдохе (5–8 см вод. ст.) с дыхательным объемом 8 мл/кг с частотой 12–14 дыханий в минуту. Параметры жизнедеятельности фиксировали с помощью монитора типа IntelliVue MP70 (Philips, Нидерланды). Во время экспериментов проводили мониторинг инвазивного

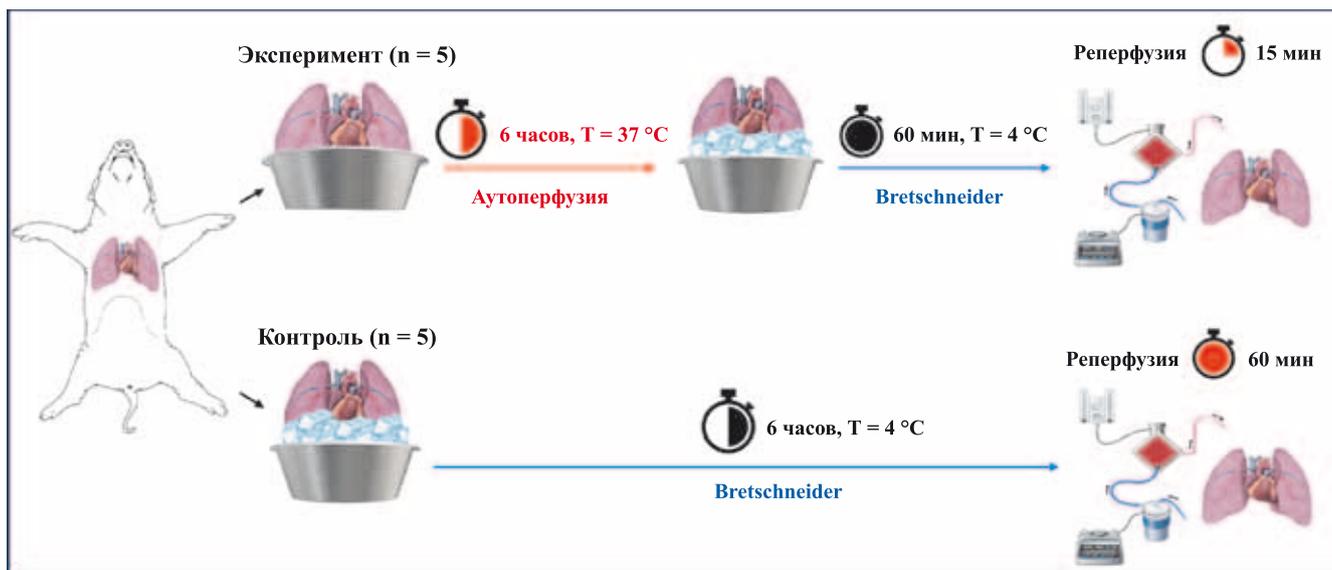


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

артериального давления в полостях сердца и магистральных сосудах, нарушений ритма сердца (электрокардиография), температуры органокомплекса. Анализ крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания) согласно рекомендациям производителя. Параметры центральной гемодинамики исследовали путем катетеризации правых отделов сердца катетером Свана–Ганса, а также с помощью портативной многофункциональной ультразвуковой системы Philips CX50 (Philips Ultrasound, USA) с ЭКГ-синхронизацией. Коронарное сосудистое сопротивление (CVR) рассчитывали по формуле:

$$СКР = \frac{иАДср - иАДППср}{КК \times 100 \text{ г}},$$

где иАДср – среднее давление в корне аорты; иАДППср – среднее давление в правом предсердии; КК – коронарный кровоток.

### Хирургическая техника эксперимента

Эксплантацию работающего сердечно-легочного комплекса (СЛК) выполняли через срединную стернотомию. Изоляцию СЛК начинали с удаления перикарда и мобилизации верхней полой вены (ВПВ), затем выделяли брахиоцефальный ствол (БЦС), левую подключичную артерию (ЛПКА), нижнюю полую вену (НПВ). Трахею осторожно отделяли от пищевода, используя электрокоагулятор, добываясь гемостаза. После введения гепарина (3 мг/кг массы тела) ЛПКА перевязывали максимально дистально, через культю артерии устанавливали интродьюсер для измерения иАД в корне аорты и проведения диагностических катетеров. Затем лигировали и пересекали БЦС, в культю артерии устанавливали артериальную канюлю 18 Fr, которую соединяли с артериальным резервуаром. После пережатия нисходящей грудной аорты на уровне перешейка открывали артериальную магистраль и начинали забор артериальной крови в резервуар. После стабилизации уровня крови и артериального давления в бедренную вену вводили 1–1,5 литра раствора Рингера. После этого перевязывали и пересекали полые вены, трахею пересекали и повторно интубировали трубкой с манжетой. Функционирующий СЛК окончательно отделяли от окружающих тканей, переносили в контейнер с теплым физиологическим раствором (38 °С), пережимали артериальную магистраль и продолжали наблюдение в течение 6 часов (рис. 2).

На всем протяжении аутоперфузии производили непрерывную инфузию 5% раствора кальция хлорида (3–5 мл/ч) и 10% глюкозы (5–10 мл/ч) для поддержания уровня в крови в референтном интервале. Через 6 часов нормотермической аутоперфузии СЛК выполняли кардиоплегию введением в корень аорты 2 литров раствора Кустодиола® (Custodiol®,

Германия, НТК). Затем СЛК хранили в растворе Кустодиола® при температуре 4 °С в течение 1 часа. По прошествии этого времени сердце перфузировали в течение 15–20 минут с использованием аппарата искусственного кровообращения, заполненного собственной кровью животного. В случае необходимости проводили электрическую дефибрилляцию. После согревания и восстановления сердечной деятельности СЛК наполняли кровью, изолировали и проводили ультразвуковое исследование.

Образцы тканей для гистологического исследования иссекали из верхушечной части левого желудочка сердца и средней доли левого и правого легких, фиксировали в 10% нейтральном формалине, после фиксации обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин с помощью диспенсера с нагревающей и охлаждающей платами. Из парафиновых блоков на микротоме Microm HM 550 (Thermo Scientific, Уолтем, США) приготавливали гистологические срезы толщиной 4–5 мкм. Перед окраской проводили депарафинацию срезов по 10–15 минут в двух порциях чистого ксилола, с последующим удалением его в трех порциях спирта нисходящей крепости (абсолютный – 70°) до дистиллированной воды. Гистологические срезы окрашивали по стандартным методикам: гематоксилином и эозином, по методу Ван Гизона с комбинированной докраской эластических волокон орсеином, а также проводили PAS реакцию. Поляризационно-микроскопическое исследование миокарда проводили на микроскопе Axio Scope.A1 («Zeiss», Германия), снабженного анализатором и поляризатором, фотокамерами AxioCam HRm и AxioCam HRc («Zeiss», Германия) и программным обеспечением ZEN blue («Zeiss», Германия).

Для приготовления экстрактов ткань миокарда левого желудочка взвешивали, измельчали с добавлением 1 мл PBS и хранили при –70 °С. Исследуемые образцы гомогенизировали с помощью гомогенизатора тканей низкотемпературного (–40 °С) KZ-III-FP (Servicebio Technology Co., Ухань, Китай) со стальными шариками 3 мм×2/4 мм×1 в соответствии с рекомендациями производителя. Тканевые остатки удаляли центрифугированием при 16 100 g в течение 5 минут. Содержание эндотелиального фактора роста (VEGF – от англ. – *vascular endothelial growth factor*) и NO в тканевых экстрактах нормировали на концентрацию белка в каждом отдельном образце. Для определения VEGF («Вектор-БЕСТ», Новосибирск, Россия) в экстрактах тканей левого желудочка сердца использовали коммерчески доступные ИФА-наборы. Наборы применялись в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию NO оценивали путем измерения уровней нитрита как стабильного конечного продукта с использованием реактива Грисса (Sigma-Aldrich, Дармштадт, Герма-

ния) в соответствии с инструкциями производителя. К 50 мкл экстрактов тканей добавляли 50 мкл реактива Грисса в 96-луночный планшет. Поглощение при 492 нм измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов (Stat FAX-2100, Awareness Technology Inc., США), а концентрации нитритов оценивали с использованием стандартной калибровочной кривой. Тропонин I определяли в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа реактивами ARCHITECT STAT Troponin-I с использованием анализатора Architect I 2000sr (Abbott, США). Для определения концентрации тропонина T, белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP – *от англ. – fatty-acid-binding proteins*), E-селектина (SelE) и P-селектина (SelP) использовали сыворотку крови, полученную путем центрифугирования в течение 20 мин при 1000 g, которую сохраняли в аликвотах при –80 °C до момента постановки исследования. Данные анализы определяли сэндвич-методом ИФА (Cloud-Clone Corp., Китай) с использованием коммерчески доступных ИФА-наборов, специфичных для антигенов свиней.

Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для составления представления о выборке применяли методы описательной статистики. Достоверность различий между сравниваемыми группами (p) для непрерывных данных рассчитывали с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни в независимых группах и Уилкоксона в зависимых. Уровень значимости между сравниваемыми группами считали достоверным при  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех экспериментах реперфузию сердечного трансплантата проводили с помощью аппарата искусственного кровообращения при одинаковых параметрах перфузии (300–350 мл/мин), однако к 15-й минуте во всех сердцах контрольной группы наблюдали значительное повышение давления и сопротивления в корне аорты (табл. 1).

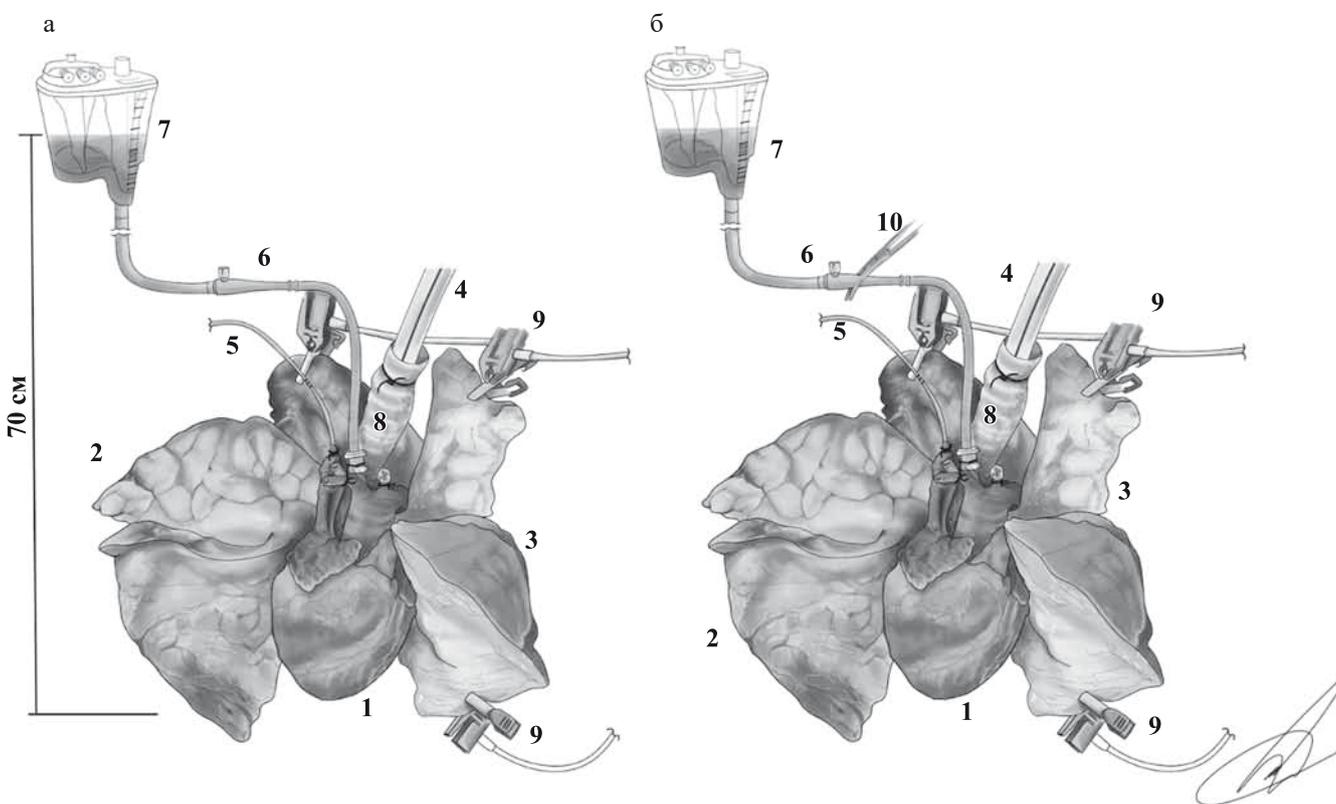


Рис. 2. Схема изолированного сердечно-легочного комплекса: а – этап эксфузии крови в резервуар и подготовка к переносу комплекса в контейнер; б – этап окончательной гемодинамической изоляции рСЛК; 1 – сердце; 2 – правое легкое; 3 – левое легкое; 4 – интубационная трубка; 5 – катетер Свана–Ганса; 6 – артериальная канюля; 7 – резервуар с кровью; 8 – трахея; 9 – электроды электрокардиографа; 10 – зажим

Fig. 2. Diagram of the isolated cardiopulmonary complex: а – stage of blood exsufflation into the reservoir and preparation for transfer of the complex into a container; б – stage of final hemodynamic isolation of the cardiopulmonary complex; 1 – heart; 2 – right lung; 3 – left lung; 4 – intubation tube; 5 – Swan–Ganz catheter; 6 – arterial cannula; 7 – blood tank; 8 – trachea; 9 – electrocardiograph electrodes; 10 – clamp

При этом во всех экспериментах контрольной группы восстановление сердечного ритма требовало проведения многократной электрической дефибриляции (до 10 разрядов) с последующей электрокардиостимуляцией. Время реперфузии, необходимое для отлучения СЛК от искусственного кровообращения с возможностью самостоятельно поддерживать уровень артериального давления в корне аорты не ниже 60 мм рт. ст., составило 87 [67; 102] мин и 19 [17,5; 22,5] мин ( $p < 0,05$ ) в контрольной и экспериментальной группах соответственно.

Степень ишемии и эффективность методики кондиционирования определяли по уровню лактата, тропонина I, тропонина T и белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP) в крови, оттекающей

от коронарного синуса (табл. 2). В группе контроля наблюдалось статистически значимое повышение уровня лактата, тропонина I и тропонина T после этапа реперфузии и восстановления самостоятельной работы сердечного трансплантата по сравнению с группой аутоперфузии (табл. 2).

Сохранность синтетической эндотелиальной функции исследовали путем оценки уровня вазорелаксирующего эндотелиального фактора (NO), эндотелиального фактора роста (VEGF), селективных группы E и P (табл. 3).

В ходе исследования было показано, что после 6-часовой консервации раствором Кустодиола® уровень NO был ниже, чем в группе нормотермической аутоперфузии (378,5 и 542,1 мкмоль/мл соответ-

Таблица 1

**Основные параметры гемодинамики**  
**Main hemodynamic parameters**

Параметр	Контрольная (n = 5)		Экспериментальная (n = 5)		
	До консервации	После реперфузии	T1	T6	После реперфузии
СВ, л/мин	0,83 [0,74; 1,86]	0,37* [0,23; 0,37]	0,84 [0,78; 0,94]	0,57 [0,26; 0,88]	0,63# [0,37; 0,8]
ЧСС, уд/мин	96 [86; 105]	100 (ЭКС)	87 [78; 96]	98 [83; 116]	100 (ЭКС)
иАД, мм рт. ст.	110 [75; 130]	162* [158; 210]	115 [65; 134]	112 [57; 128]	108 [84; 137]
СКР, мм рт. ст.·мин/мл/100 г	5,4 [4,2; 7,6]	13,9* [9,6; 15,8]	6,3 [5,3; 8,7]	7,1 [6,1; 10,3]	8,8# [5,3; 10,7]

*Примечание.* Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. СВ – сердечный выброс; ЧСС – частота сердечных сокращений; иАД – инвазивное артериальное давление (корень аорты); СКР – сопротивление коронарного русла; T1 – 1-й час аутоперфузии; T6 – 6-й час аутоперфузии; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями; # –  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля после реперфузии.

*Note.* Data are presented as Me [Q1; Q3]. СВ – cardiac output; ЧСС – heart rate; иАД – invasive arterial blood pressure (aortic root); СКР – coronary vascular resistance; T1 – 1st hour of autoperfusion; T6 – 6th hour of autoperfusion; \* –  $p < 0.05$  compared with baseline (before preservation); # –  $p < 0.05$  compared with control group after reperfusion.

Таблица 2

**Маркеры ишемии миокарда**  
**Myocardial ischemic markers**

Показатель	Контрольная (n = 5)		Экспериментальная (n = 5)		
	До консервации	После реперфузии	T1	T6	После реперфузии
Лактат, ммоль/л	3,3 [2,2; 4,5]	11,8* [10,1; 13,5]	5,8 [5,1; 6,7]	5,3 [4,7; 5,9]	7,1# [6,3; 8,4]
Тропонин I, нмоль/л	175,84 [57,7; 309,9]	317 803,98* [44 509,9; 500 000,0]	144,8 [87,5; 187,7]	–	126 069*# [42 437,5; 141 583,1]
Тропонин T, нмоль/л	0	988* [648; 1815,5]	0	442* [86,3; 881]	104,5*# [55,3; 344,3]
H-FABP, пг/мл	0,2 [0,02; 1,1]	2,1* [0,1; 2,1]	0	0	0

*Примечание.* Данные представлены как Ме [Q1; Q3]; H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты; T1 – 1-й час аутоперфузии; T6 – 6-й час аутоперфузии; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями; # –  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля после реперфузии.

*Note.* Data are presented as Me [Q1; Q3]; H-FABP – heart-type fatty acid-binding protein; T1 – 1st hour of autoperfusion; T6 – 6th hour of autoperfusion; \* –  $p < 0.05$  vs baseline (before preservation); # –  $p < 0.05$  vs control group after reperfusion.

Таблица 3

**Результаты исследования экстрактов миокарда левого желудочка сердца**  
**Results of the study of myocardial extracts from the left ventricle of the heart**

Показатель	Контрольная (n = 5)		Экспериментальная (n = 5)		
	До консервации	После реперфузии	T1	T6	После реперфузии
NO, $\mu\text{M}/\text{мл}$	524,3 [335,1; 733,2]	378,5* [226,4; 539,7]	626,8 [566,5; 1288,5]	593,1 [442,8; 1003,8]	542,1 <sup>#</sup> [377,6; 853,2]
VEGF, пг/мл	701,8 [397,3; 1034,2]	978,1 [732,8; 1265,7]	742,3 [464,2; 1152,1]	789,3 [465,2; 1115,1]	777,8 [407,6; 1140,8]
SelE, нг/мл	0,3 [0,05; 2,3]	4,4* [0,3; 8,1]	0	0,2 [0,1; 0,4]	0,2 <sup>#</sup> [0,05; 0,2]
SelP, нг/мл	1,8 [0,9; 2,6]	5,6* [2,8; 9,1]	1,3 [0,8; 1,8]	1,6 [1,1; 2,1]	2,4 <sup>#</sup> [1,2; 3,2]

*Примечание.* Данные представлены как Me [Q1; Q3]; NO – эндотелиальный релаксирующий фактор; VEGF – эндотелиальный фактор роста; SelE – селектин E; SelP – селектин P; T1 – 1-й час аутоперфузии; T6 – 6-й час аутоперфузии; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля.

*Note.* Data are presented as Me [Q1; Q3]; NO – endothelium-derived relaxing factor; VEGF – vascular endothelial growth factor; SelE – selectin E; SelP – selectin P; T1 – 1st hour of autoperfusion; T6 – 6th hour of autoperfusion; \* –  $p < 0.05$  vs baseline (before preservation); <sup>#</sup> –  $p < 0.05$  vs control group after reperfusion.

ственно,  $p < 0,05$ ), а концентрация молекул адгезии (селектины E/P) значительно выше по сравнению с группой аутоперфузии (4,4 нг/мл против 0,2 нг/мл для селектина E и 5,6 нг/мл против 2,4 нг/мл для селектина P соответственно,  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Реперфузионное повреждение миокарда, по большому счету, является ятрогенным явлением. На сегодняшний день четко установлена причинно-следственная связь между степенью эндотелиальной травмы и постишемической сократительной дисфункцией трансплантата сердца [10]. Несмотря на то что фармакохолодовая кардиоплегия является стандартом консервации донорских органов, уже через четыре часа функция трансплантата может быть скомпрометирована, особенно у органов от доноров старшей возрастной группы [11]. Этот способ консервации органов является наибольшим фактором риска развития первичной дисфункции аллотрансплантата и смерти [12].

Несмотря на множество положительных сторон активной аппаратной тепловой перфузии *ex vivo*, за последние десятилетия данная технология не стала рутинной в большинстве трансплантологических центров. Главная причина – высокая стоимость подобных систем, которая препятствует их широкому внедрению в клиническую практику [13]. Вместе с тем были получены убедительные данные превосходства нормотермической аутоперфузии как метода пролонгированного нормотермического кондиционирования сердца *ex vivo* перед статической фармакохолодовой консервацией трансплантата [14]. В отличие от методов аппаратной перфузии проведение аутоперфузии донорского сердца позволяет обеспечивать

оптимальные условия доставки кислорода и макроэргов в трансплантате, а сохранение вазомоторной ауторегуляции коронарного кровотока – не подвергать эндотелиальный слой избыточному сдвиговому напряжению [15].

Недавние исследования продемонстрировали, что реперфузионное повреждение включает в себя различные элементы воспалительной реакции и что лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие играет в них центральную роль [16]. Первоначальное взаимодействие лейкоцитов и эндотелия запускает следующий патофизиологический этап реперфузионного повреждения – адгезию и миграцию нейтрофилов через эндотелий. В результате нейтрофилы оказываются в непосредственной близости от кардиомиоцитов и могут высвободить множество цитотоксических факторов, приводящих к некрозу миоцитов. Начальный процесс адгезии лейкоцитов к эндотелию начинается с роллинга по поверхности эндотелия, опосредованного высвобождением молекул адгезии [17]. В проведенном исследовании было показано, что 6-часовая консервация сердечного трансплантата раствором Кустодиола® приводит к значительному росту концентрации P-селектина по сравнению с нормотермическим кондиционированием в условиях аутоперфузии. Исследование P-селектина представляет большой интерес, поскольку его экспрессия, как предполагается, играет важную роль в роллинге и адгезии лейкоцитов к эндотелию трансплантата [18].

Еще одной причиной интереса к изучению экспрессии молекул адгезии и эндотелиальной функции является высокая частота развития васкулопатии трансплантата и отсутствие эффективного лечения данного осложнения. Предыдущие отчеты показали,

что степень утолщения артериальной интимы коррелирует с интенсивностью эндотелиальной экспрессии Р-селектина и молекул сосудистой клеточной адгезии-1 в модели хронического отторжения аллотрансплантата сердца крыс [19]. Введение антител против Р-селектина во время реперфузии уменьшало размер инфаркта, снижало адгезию лейкоцитов к коронарному эндотелию и способствовало сохранению эндотелия [20]. Особый интерес представляют исследования, в которых было показано, что экспрессия Р-селектина активировалась, когда изолированные сердца подвергались непрерывной перфузии перфузатом на основе крови [10]. Эти данные позволяют предположить, что выброс Р-селектина может быть не только признаком ишемии и реперфузии (где реперфузия, по-видимому, действует как быстрый триггер для усиления экспрессии Р-селектина), но и общим следствием непрерывной перфузии через контур экстракорпорального кровообращения, при том что ранее было показано, что перфузия сердца крысы кристаллоидным раствором без контура циркуляции не приводит к повышению концентрации Р-селектина [19]. Нами также было обнаружено увеличение экспрессии Р-селектина в группе аутоперфузии после этапа восстановления сердечной деятельности с использованием экстракорпорального контура кровообращения. Однако несмотря на двукратное увеличение концентрации Р-селектина после реперфузии по сравнению с исходными значениями, данные изменения были статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ). Аналогичные данные были получены и при исследовании экспрессии Е-селектина. Концентрация Е-селектина статистически значимо увеличивалась в группе контроля, что, по-видимому, указывает на значительную степень эндотелиального реперфузионного повреждения в контрольной группе по сравнению с группой аутоперфузии.

Еще одним маркером ишемического повреждения миокарда является белок, связывающий жирные кислоты (Н-FABP), участвующий в клеточном метаболизме жирных кислот за счет обратимого связывания и транспорта длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот от клеточных мембран в митохондрии. Уровень Н-FABP в плазме начинает повышаться в течение 1 часа после ишемии миокарда, достигает максимума через 4–6 часов и возвращается к исходному уровню примерно через 24 часа [7]. В проведенном исследовании в контрольной группе наблюдается статистически значимое повышение концентрации Н-FABP по сравнению с группой аутоперфузии. Повышение же Н-FABP в группе аутоперфузии не наблюдалось даже спустя 6 часов кондиционирования сердца *ex vivo*, холодной ишемии в течение 60 минут и этапа реперфузии, что позволяет предположить высокую эффективность аутоперфузии как метода пролонгированной

защиты донорского сердца. Аналогичные результаты были получены и при исследовании концентрации лактата, тропонина I и T в оттекающей от коронарного синуса крови, что доказывает недостаточную эффективность раствора Кустодиола® при проведении пролонгированной (6 часов) консервации сердечного трансплантата. Однако изучение прогностической ценности маркеров повреждения миокарда и эндотелиальной дисфункции в определении функционального исхода трансплантации требует проведения дополнительных исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение длительной нормотермической аутоперфузии сердечного трансплантата в отличие от статической фармакохолодовой консервации раствором Кустодиола® позволяет сохранить физиологические условия функционирования коронарного эндотелия и синтез эндотелиоцитами регулирующих агентов, и следовательно, уменьшить степень ишемически-реперфузионного повреждения. Полученные данные позволяют предположить высокий потенциал данного способа длительного кондиционирования сердечного трансплантата в предупреждении развития васкулопатии.

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

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report – 1999. *J Heart Lung Transplant.* 1999 Jul; 18 (7): 611–626.
2. Stoica SC, Goddard M, Large SR. The endothelium in clinical cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2002 Mar; 73 (3): 1002–1008.
3. Tsao PS, Aoki N, Lefer DJ, Johnson G 3rd, Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation.* 1990 Oct; 82 (4): 1402–1412.
4. Kupatt C, Habazettl H, Zahler S, Weber C, Becker BF, Messmer K, Gerlach E. ACE-inhibition prevents post-ischemic coronary leukocyte adhesion and leukocyte-dependent reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1997 Dec; 36 (3): 386–395.
5. Ma XL, Weyrich AS, Lefer DJ, Lefer AM. Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circ Res.* 1993 Feb; 72 (2): 403–412.

6. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991 Jun 1; 88 (11): 4651–4655.
7. Patel KD, Zimmerman GA, Prescott SM, McEver RP, McIntyre TM. Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils. *J Cell Biol*. 1991 Feb; 112 (4): 749–759.
8. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 1996 Dec; 62 (6): 1868–1875.
9. Forbess JM, Hiramatsu T, Nomura F, Miura T, Farrington GK, Sokolowski K et al. Anti-CD11b monoclonal antibody improves myocardial function after six hours of hypothermic storage. *Ann Thorac Surg*. 1995 Nov; 60 (5): 1238–1244.
10. Lefer AM, Tsao PS, Lefer DJ, Ma XL. Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of reperfusion injury after myocardial ischemia. *FASEB J*. 1991 Apr; 5 (7): 2029–2034.
11. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug; 29 (8): 914–956.
12. Banner NR, Thomas HL, Curnow E, Hussey JC, Rogers CA, Bonser RS et al. The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. *Transplantation*. 2008 Aug 27; 86 (4): 542–547.
13. Pettit SJ, Petrie MC. Transplantation of Hearts Donated After Circulatory-Determined Death. *Circ Heart Fail*. 2019 Apr; 12 (4): e005991.
14. Таркова АР, Зыков ИС, Жульков МО, Протопопов АВ, Смирнов ЯМ, Макаев АГ и др. Нормотермическая аутоперфузия сердечно-легочного комплекса *ex vivo*: оценка функционального статуса и метаболизма. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 150–159. Tarkova AR, Zykov IS, Zhulkov MO, Protopopov AV, Smirnov YaM, Makaev AG et al. Normothermic *ex vivo* heart and lung autoperfusion: assessment of functional status and metabolism. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 150–159.
15. Жульков МО, Таркова АР, Зыков ИС, Макаев АГ, Протопопов АВ, Муртазалиев МН и др. Длительная нормотермическая аутоперфузия сердечно-легочного комплекса *ex vivo* как метод эффективного кондиционирования трансплантата: экспериментальное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023; 27 (4): 33–42. Zhulkov MO, Tarkova AR, Zykov IS, Makaev AG, Protopopov AV, Murtazaliyev MN et al. Long-term normothermic autoperfusion of the cardiopulmonary complex *ex vivo* as a method of effective graft conditioning: an experimental study. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2023; 27 (4): 33–42.
16. Zhou M, Yu Y, Luo X, Wang J, Lan X, Liu P et al. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Therapeutics from a Mitochondria-Centric Perspective. *Cardiology*. 2021; 146 (6): 781–792.
17. Lasky LA. Selectin-carbohydrate interactions and the initiation of the inflammatory response. *Annu Rev Biochem*. 1995; 64: 113–139.
18. Cell adhesion molecules: selectins and integrins – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647744/> (accessed: 18.01.2024).
19. Koskinen PK, Lemström KB. Adhesion molecule P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in enhanced heart allograft arteriosclerosis in the rat. *Circulation*. 1997 Jan 7; 95 (1): 191–196.
20. Weyrich AS, Ma XY, Lefer DJ, Albertine KH, Lefer AM. *In vivo* neutralization of P-selectin protects feline heart and endothelium in myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Clin Invest*. 1993 Jun; 91 (6): 2620–2629.

Статья поступила в редакцию 02.03.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 02.03.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-149-156

# СОВРЕМЕННЫЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ЦЕНТРОБЕЖНЫЕ НАСОСЫ И ОКСИГЕНАТОРЫ). ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.Ю. Есипова<sup>1</sup>, А.П. Кулешов<sup>1</sup>, В.К. Богданов<sup>1</sup>, А.С. Есипов<sup>2</sup>, Н.В. Грудинин<sup>1</sup>

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

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

Более 70 лет непрерывно развиваются и совершенствуются устройства кратковременной механической поддержки кровообращения, а также методы и навыки их имплантаций. Глубокое изучение каждого из существующих устройств важно не только для оптимизации результатов лечения пациентов, но и для создания более безопасного, эффективного, малогабаритного нового устройства. В данном обзоре рассмотрены существующие устройства временной поддержки кровообращения, а также оксигенаторы, которыми дополняют систему с целью протектирования функции легких. Приведены их основные технические характеристики, а также особенности применения в клинической практике. На основе литературного анализа были сформулированы основные направления развития технологии ЭКМО в нашей стране.

*Ключевые слова:* механическая поддержка кровообращения, центробежный насос, оксигенатор, ЭКМО.

# MODERN EXTRACORPOREAL CIRCULATORY SUPPORT SYSTEMS (CENTRIFUGAL PUMPS AND OXYGENATORS). LITERATURE REVIEW

O.Yu. Esipova<sup>1</sup>, A.P. Kuleshov<sup>1</sup>, V.K. Bogdanov<sup>1</sup>, A.S. Esipov<sup>2</sup>, N.V. Grudinin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> National Medical Research Center for High Medical Technologies, Krasnogorsk, Russian Federation

For more than 70 years, short-term mechanical circulatory support devices, as well as methods and skills for their implantation, have been continuously developed and improved. An in-depth study of each of the existing devices is important not only to optimize patient outcomes, but also to create a safer, more effective, smaller-sized new device. This review considers existing temporary circulatory support devices, as well as oxygenators, that supplement the system to protect lung function. Their main technical characteristics and the peculiarities of their application in clinical practice are given. Based on the literature review, we formulated the main directions of extracorporeal membrane oxygenation evolution in Russia.

*Keywords:* mechanical circulatory support, centrifugal pump, oxygenator, ECMO.

## ВВЕДЕНИЕ

Современная трансплантология значительно расширила возможности лечения пациентов, находящихся в критических состояниях, благодаря но-

вейшим методам медикаментозной терапии и разработанным медицинским изделиям, позволяющим замещать утраченную или сниженную функцию жизненно важных органов. В число последних входят

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

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

применение систем экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [1–3]. Имплантация ЭКМО на сегодняшний день является высокоэффективным методом компенсации острой сердечной и дыхательной недостаточности, а также мостом к трансплантации донорских сердца или легких. Возникнув как экспериментальное направление физиологии, ЭКМО стала значимым клиническим направлением, от которого зависит возможность либо восстановления функций пораженных органов и выздоровления пациента, либо выполнения дальнейших процедур трансплантации органов [4–10].

ЭКМО представляет собой подключение посредством канюляции крупных магистральных сосудов экстракорпорального контура, содержащего компоненты, без которых не обходится ни одна имплантация данной системы: канюли, оксигенатор и экстракорпоральный насос. Оксигенаторы используются в качестве элементов насыщения крови кислородом и одновременно для элиминации углекислого газа [11–13]. Различия в используемых оксигенаторах сводятся к особенностям их конструкции, объему заполнения и газотранспортным свойствам мембраны, а также требуемому давлению для создания потока крови 1–5 л/мин, требуемого для обеспечения удовлетворительных показателей оксигенации.

В качестве элементов, создающих требуемые параметры давления и расхода, используются экстракорпоральные насосы. По ряду свойств практически все насосы используют центробежный тип генерации напора [14, 15].

В данной обзорной статье были рассмотрены основные достижения в разработке и применении в клинической практике двух основных элементов системы экстракорпоральной мембранной оксигенации: насосов для перекачки крови и оксигенаторов.

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ НАСОСЫ ДЛЯ СИСТЕМЫ ЭКМО

Центробежные насосы, являясь неотъемлемой составляющей экстракорпорального контура в системе ЭКМО, обеспечивают поддержание гемодинамических констант пациента во время процедуры при заданных параметрах, способны компенсировать недостаточность кровообращения или частично заместить сниженную насосную функцию сердца, обеспечивают ток крови через мембранный оксигенатор для насыщения ее кислородом и элиминации углекислого газа, протезируя легочную функцию.

### Maquet Rotaflow (Maquet, Getinge Group, Германия)

Maquet Rotaflow – центробежный насос (ЦН), предназначенный для обеспечения непрерывного потока крови для поддержания и/или замены насос-



Рис. 1. Внешний вид Maquet Rotaflow

Fig. 1. Appearance of Maquet Rotaflow

ной функции сердца (рис. 1) [16–19]. В дополнение к ЦН была разработана система постоянного жизнеобеспечения (PLT), которая может обеспечивать не только сердечную поддержку, но и респираторную. Диапазон кровотока, который создает система, от 0,5 до 7 л/мин. Набор PLT разработан с ограниченным количеством основных компонентов для минимизации напряжения сдвига и турбулентного потока.

Эта система состоит из насоса с шарнирным подшипником в виде прецизионного шарика диаметром 3 мм, выполненного из оксида алюминия с низким трением, который поддерживает рабочее колесо с 4-лопастным импеллером. Головка насоса сконструирована для использования потенциала радиального магнитного привода. Система автоматическая, но в случае отказа может быть запущена вручную.

Объем заполнения насоса составляет 32 мл. Диаметр входных и выходных канюль составляет 3/8"; однако система использовалась у новорожденных и младенцев с применением специальных переходников на размер 1/4".

Набор PLS включает в себя высокоплазмостойкий полиметилпентеновый оксигенатор Quadrox iD, одобренный для непрерывного использования в течение 14 дней (рис. 2).



Рис. 2. Оксигенатор Quadrox iD

Fig. 2. Oxygenator Quadrox iD

В этой системе оксигенатор и насос объединены, что позволяет осуществлять экстракорпоральную поддержку кровообращения непрерывно до 30 дней.

Эта система имеет входные/выходные разъемы 3/8" и обеспечивает поток до 7 л/мин. Эти компоненты изготавливаются с биосовместимыми покрытиями BIOLINE или SOFTLINE (без гепарина) [20]. Оксигенатор имеет неповторимую структуру расположения волокна мембраны относительно потока крови.

### Medos Deltastream DP3 Pump (XENIOS AG, Германия)

Medos Deltastream DP3 – насос для ЭКМО, одобрен для среднесрочного использования до 14 дней [21–24]. Это диагональный насос, сочетающий в себе характеристики как центробежного, так и осевого насоса (рис. 3). DP3 имеет входные и выходные разъемы 3/8" и 1/4". Объем заполнения составляет 16 мл и при этом создает поток до 8 л/мин.

Скорости потока достигают 8 л/мин для выходного диаметра канюли 3/8" и до 2,4 л/мин для 1/4".



Рис. 3. Экстракорпоральная головка насоса Medos Deltastream DP3

Fig. 3. Extracorporeal head for the Medos Deltastream DP3 pump

Скорость насоса регулируется в диапазоне от 100 до 10 000 об/мин. Режим «нулевого потока» позволяет немедленно остановить работу насоса путем снижения оборотов, предотвращая обратный поток. Medos Deltastream DP3 включает в себя керамический подшипник и магнитную муфту с дополнительным режимом пульсации в диапазоне от 40 до 90 уд/мин, его нельзя запускать вручную, но в случае отказа консоль, которая является портативной и легкой (до 10 кг), содержит две 90-минутные батареи питания, способные поддержать систему во время отказа оборудования. Одновременно у компании-производителя имеется линейка взрослых и детских оксигенаторов.

### CentriMag/PediVas (Abbott, США)

CentriMag и PediVas – центробежные насосы на магнитном подвесе, предназначенные для экстракорпоральной поддержки взрослых и педиатрических пациентов соответственно [25–30].

Устройство PediVAS используется как у новорожденных, так и у младенцев. Насос имеет малый объем заполнения – 14 мл по сравнению с CentriMag – 31 мл (рис. 4).

Диаметры входной и выходной канюль у PediVAS и CentriMag составляют 1/4" и 3/8" соответственно. Благодаря конструкции импеллера при одинаковых скоростях работы ротора (например, 5500 об/мин) PediVAS может достигать расхода жидкости до 1,7 л/мин, в то время как CentriMag – до 9,9 л/мин. Это позволяет создавать максимальное рабочее давление 600 мм рт. ст. для CentriMag и 540 мм рт. ст. для PediVAS. Эти два насоса официально одобрены FDA на 30-дневное использование как для ЭКМО, так и для вспомогательного обхода желудочков сердца. Обе головки насоса работают с одной и той же консолью и оборудованием (рис. 5).

Данные ЦН работают на магнитном подвесе, функционируя без каких-либо подшипников, следовательно, отсутствует контакт между рабочим колесом и корпусом. Это исключает образование лишнего трения и тепла, снижая риск гемолиза и тромбоза.

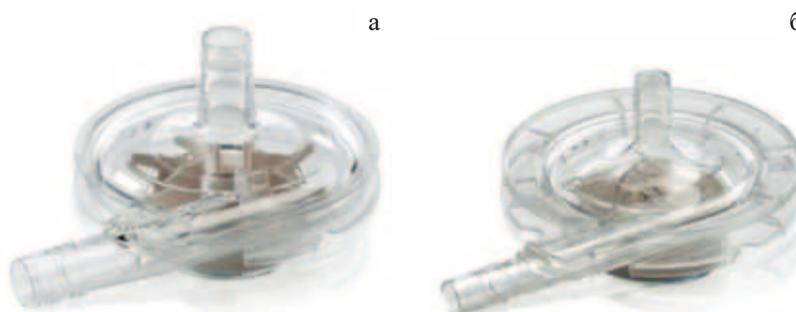


Рис. 4. Центробежный насос: а – CentriMag; б – PediVas

Fig. 4. Centrifugal pump: а – CentriMag; б – PediVas centrifugal pump

Охлаждение двигателя происходит за счет конвективного потока воздуха окружающей температуры.

**Medtronic Pumps (Medtronic Inc., США)**

Центробежные насосы Medtronic (взрослый ВРХ-80 и педиатрический ВР-50) широко использовались во время операций на открытом сердце [31–35]. Эти



Рис. 5. Система привода CentriMag

Fig. 5. CentriMag drive system

насосы имеют две конфигурации: взрослая версия – ВРХ-80 с объемом заполнения 80 мл, и педиатрическая – ВР-50 с объемом заполнения 48 мл. Каждый из ЦН обладает гладкой конструкцией вихревого конуса (рис. 6).

Оба насоса предназначены для кратковременного применения. Диаметр входных и выходных канюль ЦН ВРХ-80 составляет 3/8", и обеспечивает расход жидкости до 8 л/мин. Педиатрический насос обеспечивает поток насоса – до 1,5 л/мин. К данным насосам также разработан экстракорпоральный контур с гепариновым покрытием Carmeda (Carmeda AB, Швеция).

Центробежный насос крови Affinity (AP40) (второе поколение центробежного насоса ВРХ-80) представляет собой центробежный насос с малым объемом заполнения (40 мл) с гладким конусом и низкопрофильными ребрами, конструкция которых обеспечивает низкие значения гемолиза (рис. 7, а). Данный ЦН совместим с консолью для управления скоростью вращения импеллера Medtronic Bio-Console с новым дистанционным приводом (рис. 7, б).

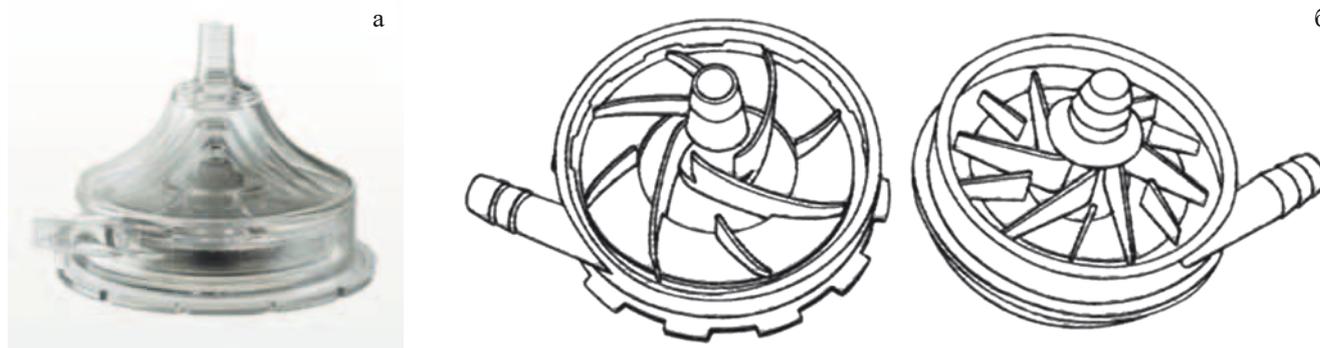


Рис. 6. Центробежный насос: а – для взрослых пациентов ВРХ-80; б – для педиатрических пациентов ВР-50

Fig. 6. Centrifugal pump: а – ВРХ-80 for adult patients; б – ВР-50 for pediatric patients

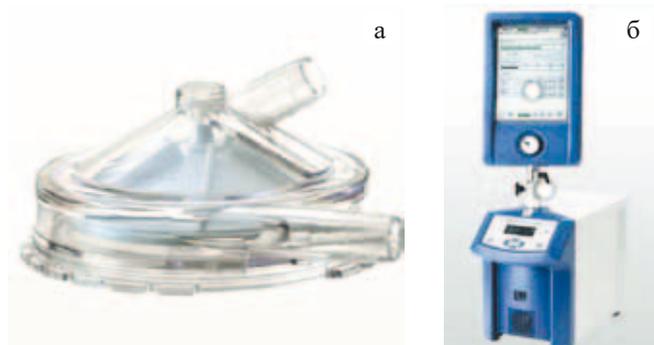


Рис. 7: а – центробежный насос крови Affinity; б – консоль для управления насосом Medtronic Bio-Console

Fig. 7: а – Affinity centrifugal blood pump; б – Medtronic Bio-Console for pump control

ЦН Affinity обеспечивает расход крови до 10 л/мин при более низких оборотах в минуту (по сравнению с предыдущими версиями насоса Medtronic), низкое тепловыделение, создаваемое несколькими движущимися частями и керамическими шарнирными подшипниками. Этот насос показал низкие значения гемолиза – менее 0,1 грамма гемоглобина, выделяемого на 100 л крови, при расходе 5 л/мин [36].

**LiveNova Revolution (Sorin Group, Великобритания)**

LiveNova Revolution – центробежный насос с объемом заполнения 57 мл и диаметром входного и выходного каналов – 3/8" (рис. 8, а) [37]. Насос

устанавливается на специализированную консоль и управляется системой Sorin LivaNova (рис. 8, б).

Благодаря открытой конструкции рабочего колеса насос может легко заполнять и удалять воздух. Нейлоновый магнит в корпусе, пропитанный ферромагнитными частицами, отлит под давлением, что повышает долговечность насоса. LivaNova может обеспечивать расход до 8 л/мин. Центробежный насос Revolution 5 был одобрен FDA для использования в системе ЭКМО в течение 5 дней.

### ОКСИГЕНАТОРЫ ДЛЯ СИСТЕМЫ ЭКМО

В настоящее время на рынке представлен ряд оксигенаторов для систем ЭКМО для взрослых и педиатрических пациентов. Были проанализированы основные их параметры, и полученные данные сведены в табл. 1 [38–44].



Рис. 8: а – центробежный насос крови LivaNova Revolution; б – специализированная консоль для управления ЦН

Fig. 8: а – LivaNova Revolution centrifugal blood pump; б – specialized pump control console

Таблица 1

### Основные технические параметры оксигенаторов для системы ЭКМО Main technical specifications of oxygenators for an ECMO system

	Объем заполнения, мл	Максимальный расход крови, об/мин	Площадь поверхности газообмена, м <sup>2</sup>	Площадь поверхности теплообмена, м <sup>2</sup>	Покрытие поверхности	Максимальное время использования
Medos HILITE 800 (Для педиатрических пациентов)	55	0,8	0,32	0,074	Гепариновое покрытие	Длительное использование
Medos HILITE 2400 (Для взрослых пациентов)	95	2,4	0,65	0,16	Гепариновое покрытие	Длительное использование
Medos HILITE 7000 (Для взрослых пациентов)	275	7	1,9	0,45	Гепариновое покрытие	Длительное использование
Getinge QUADROX iD (Для взрослых пациентов)	250	7	1,8	–	Покрытие «Bioline»	до 30 дней
Getinge QUADROX iD (Для педиатрических пациентов)	81	2,8	0,8	0,15	Покрытие «Bioline»	до 30 дней
Eurosets ECMO (Для взрослых пациентов)	225	7	1,81	0,08	Фосфорилхлолин	до 14 дней
Eurosets ECMO (Для педиатрических пациентов)	190	4	1,35	0,08	Фосфорилхлолин	до 14 дней
Paragon Pediatric (Для педиатрических пациентов)	175	4	1,23	0,2	Покрытие Rheopak Albumin	до 15 дней
Paragon Mini (Для педиатрических пациентов)	225	5	1,78	0,2	Покрытие Rheopak Albumin	до 15 дней
Paragon Midi (Для взрослых пациентов)	250	7	1,95	0,4	Покрытие Rheopak Albumin	до 15 дней
Paragon Maxi (Для взрослых пациентов)	290	9	2,44	0,4	Покрытие Rheopak Albumin	до 15 дней
LivaNova EOS (Для взрослых пациентов)	150	5	12	0,14	Фосфорилхлолин	до 5 дней
LivaNova Lilliput II (Для педиатрических пациентов)	90	2,3	0,67	0,02	Фосфорилхлолин	до 5 дней
Novalung Minilung (Для педиатрических пациентов)	95	2,4	0,65	0,074	Гепариновое покрытие	до 29 дней
Novalung iLA Membrane (Для взрослых пациентов)	225	4,5	1,3	–	Гепариновое покрытие	до 29 дней
Novalung XLung (Для взрослых пациентов)	275	7	1,9	0,45	Гепариновое покрытие	до 29 дней

Таблица 2

**Сводная таблица данных применения экстракорпоральных насосов**  
**Summary data on extracorporeal pump application**

	Достоинства экстракорпорального насоса	Недостатки экстракорпорального насоса
Maquet Rotaflow Pump	1. Минимальные значения напряжения сдвига внутри полостей насоса. 2. Есть переход на ручной режим работы. 3. Непрерывное использование до 14 дней	Высокие показатели гемолиза
Medos Delta Stream DP3 Pump	1. Возможность создания дополнительного пульсирующего режима работы от 40 до 90 уд/мин. 2. Уникальный режим нулевого потока, который предотвращает нежелательный обратный поток. 3. Есть портативная (~10 кг) консоль с 2 батареями питания на 90 минут	Нет перехода на ручной режим работы
CentriMag Pump / PediVas Pump	Магнитная левитация, которая снижает риск гемолиза и тромбоза	Нет резервной системы питания
Medtronic BPX-80 / BP-50	1. Есть модификация с гепариновым покрытием. 2. Высокая чувствительность к предварительной нагрузке	Высокие показатели гемолиза. Кратковременное использование
Medtronic Affinity	1. Низкие показатели гемолиза. 2. Высокий КПД насоса	Кратковременное использование
Revolution LivaNova Pump	1. Низкий коэффициент трения за счет отсутствия уплотнения у подшипников. 2. Легкое заполнение и удаление воздуха из полостей насоса. 3. Нейлоновый магнит, пропитанный ферромагнитными частицами, отлит под давлением, с характеристиками, которые в сочетании с рабочим колесом повышают долговечность насоса	Только 2 канала для измерения давления, и можно установить два предела расхода. Кратковременное использование

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном обзоре обобщены основные характеристики насосов и оксигенаторов, которые используются в современной клинической практике. Исходя из полученной информации выявили основные достоинства и недостатки экстракорпоральных насосов для ЭКМО (табл. 2).

В процессе исследования центробежных насосов для ЭКМО учитываются не только требования для функционирования различных оксигенаторов в разных расходно-напорных режимах, но и требования к обеспечению давления и потока в канюле, подключаемой к пациенту. Зачастую сосуды пациентов, в особенности пациентов с низкими антропометрическими показателями, имеют малый диаметр, что ведет к использованию соответствующих канюль. В таком случае падение давления на канюле диаметром 5 мм при потоке в 5 л/мин может достигать нагрузки 150 мм рт. ст., что необходимо учитывать.

Увеличение количества выполняемых процедур имплантации систем ЭКМО в отделениях интенсивной терапии и кардиореанимации на протяжении десятилетий демонстрирует высокие показатели выживаемости у пациентов в критических состояниях. На сегодняшний день используемые системы представлены в основном импортными образцами, что свидетельствует о необходимости создания отечественного ЦН.

Разработка и внедрение отечественных центробежных насосов крайне важны и актуальны. Это позволит повысить качество медицинских услуг и создать расходный материал для проведения клинических манипуляций.

На данном этапе представлены научные данные, обосновывающие выбор определенных моделей насосов для дальнейшего совершенствования. Разработка и клиническое внедрение отечественных центробежных насосов создаст предпосылки к созданию собственных расходных материалов для процедуры ЭКМО.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных данных именно использование технологии магнитной левитации и центробежного потока эффективно и безопасно для лечения пациентов. Снижение нежелательных послеоперационных явлений и функциональное восстановление пациентов – одни из главных клинических целей применения систем экстракорпоральной мембранной оксигенации в клинической практике. Поэтому на базе мировых стандартов создания подобных систем были сформулированы медико-технические требования к первому отечественному разрабатываемому экстракорпоральному насосу для применения в контурах ЭКМО. В продолжающихся исследованиях будут произведены трехмерные математические

расчеты конструкции ЦН, расчеты основных узлов, создание макетов и испытание их на гидродинамических стендах на предмет соответствия заявленным медико-техническим требованиям.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3: CD001340.
2. Sievert AN, Shackelford AG, McCall MM. Trends and emerging technologies in extracorporeal life support: results of the 2006 ECLS survey. *J Extra Corpor Technol.* 2009; 41 (2): 73–78.
3. Fleming GM, Gurney JG, Donohue JE, Remenapp RT, Annich GM. Mechanical component failures in 28 171 neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation courses from 1987 to 2006. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10 (4): 439–444.
4. Готье СВ, Понцов ВН, Спирина ЕА. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в кардиохирургии и трансплантологии. М.: Триада, 2013; 272. Gauthier SV, Poptsov VN, Spirina EA. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiac surgery and transplantology. М.: Triada, 2013; 272.
5. Protti L, van Steenwijk MPJ, Meani P, Fresiello L, Meuwese CL, Donker DW. Left Ventricular Unloading in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Clinical Perspective Derived from Basic Cardiovascular Physiology. *Curr Cardiol Rep.* 2024; 26 (7): 661–667.
6. Turbendian HK, Gebhardt J, Scherkenbach P, Zawadzki MJ, Shillingford M. A novel approach to delivery of extracorporeal support using a modified continuous flow ventricular assist device in a mid-volume congenital heart program. *Artif Organs.* 2021; 45 (1): 55–62.
7. Abbasi A, Devers C, Sodha NR, Ventetuolo CE. Extracorporeal Life Support in Adults with Acute Respiratory Failure: Current Evidence-Based Practices. *R I Med J.* 2019; 102 (10): 39–42.
8. Madurka I, Bartók T, Kormosói-Tóth K, Schönauer N, Elek J, Bobek I. Successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) treatment in Legionella pneumonia. *Orv Hetil.* 2019; 160 (6): 235–240.
9. Talor J, Yee S, Rider A, Kunselman AR, Guan Y, Undar A. Comparison of perfusion quality in hollow-fiber membrane oxygenators for neonatal extracorporeal life support. *Artif Organs.* 2010; 34 (4): E110–E116.
10. Vasavada R, Khan S, Qiu F, Kunselman A, Undar A. Impact of oxygenator selection on hemodynamic energy indicators under pulsatile and nonpulsatile flow in a neonatal extracorporeal life support model. *Artif Organs.* 2011; 35 (6): E101–E107.
11. Qiu F, Khan S, Talor J, Kunselman A, Undar A. Evaluation of two pediatric polymethyl pentene membrane oxygenators with pulsatile and non-pulsatile perfusion. *Perfusion.* 2011; 26 (3): 229–237.
12. Thiara AP, Hoel TN, Kristiansen F, Karlsen HM, Fiane AE, Svennevig JL. Evaluation of oxygenators and centrifugal pumps for long-term pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion.* 2007; 22 (5): 323–326.
13. Shen I, Levy FH, Vocelka CR, O'Rourke PP, Duncan BW, Thomas R, Verrier ED. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on left ventricular function of swine. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71 (3): 862–867.
14. Watterson PA, Woodard JC, Ramsden VS, Reizes JA. VentrAssist hydrodynamically suspended, open, centrifugal blood pump. *Artif Organs.* 2000; 24 (6): 475–477.
15. Lawson DS, Ing R, Cheifetz IM, Walczak R, Craig D, Schulman S et al. Hemolytic characteristics of three commercially available centrifugal blood pumps. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6 (5): 573–577.
16. Han D, Leibowitz JL, Han L, Wang S, He G, Griffith BP, Wu ZJ. Computational fluid dynamics analysis and experimental hemolytic performance of three clinical centrifugal blood pumps: Revolution, Rotaflow and CentriMag. *Med Nov Technol Devices.* 2022; 15: 100153.
17. Horton S, Thuis C, Bennett M, Augustin S, Rosenberg M, Brizard C. Experience with the Jostra Rotaflow and QuadroxD oxygenator for ECMO. *Perfusion.* 2004; 19 (1): 17–23.
18. Ibrahim AE, Duncan BW, Blume ED, Jonas RA. Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69 (1): 186–192.
19. Wang S, Caneo LF, Jatene MB, Jatene FB, Cestari IA, Kunselman AR, Ündar A. In Vitro Evaluation of Pediatric Hollow-Fiber Membrane Oxygenators on Hemodynamic Performance and Gaseous Microemboli Handling: An International Multicenter/Multidisciplinary Approach. *Artif Organs.* 2017; 41 (9): 865–874.
20. Reser D, Seifert B, Klein M, Dreizler T, Hasenclever P, Falk V, Starck C. Retrospective analysis of outcome data with regards to the use of Phisio<sup>®</sup>-, Bioline<sup>®</sup>- or Softline<sup>®</sup>-coated cardiopulmonary bypass circuits in cardiac surgery. *Perfusion.* 2012; 27 (6): 530–534.
21. Lunz D, Philipp A, Judemann K, Amann M, Foltan M, Schmid C et al. First experience with the deltastream(R) DP3 in venovenous extracorporeal membrane oxygenation and air-supported inter-hospital transport. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17 (5): 773–777.
22. Heinsar S, Bartnikowski N, Hartel G, Farah SM, Seah EP, Wu E et al. A comprehensive evaluation of hemodynamic energy production and circuit loss using four different ECMO arterial cannulae. *Artif Organs.* 2023; 47 (7): 1122–1132.
23. Wang S, Force M, Moroi MK, Patel S, Kunselman AR, Ündar A. Effects of Pulsatile Control Algorithms for Diagonal Pump on Hemodynamic Performance and Hemolysis. *Artif Organs.* 2019; 43 (1): 60–75.
24. Okan Y, Sertac H, Erkut O, Taner K, Selen OI, Firat AH et al. Initial Clinical Experiences With Novel Diagonal ECLS System in Pediatric Cardiac Patients. *Artif Organs.* 2017; 41 (8): 717–726.

25. Borisenko O, Wylie G, Payne J, Bjessmo S, Smith J, Firmin R, Yonan N. The cost impact of short-term ventricular assist devices and extracorporeal life support systems therapies on the National Health Service in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 19 (1): 41–48.
26. Dasse KA, Gellman B, Kameneva MV, Woolley JR, Johnson CA, Gempp T et al. Assessment of hydraulic performance and biocompatibility of a MagLev centrifugal pump system designed for pediatric cardiac or cardiopulmonary support. *ASAIO J*. 2007; 53 (6): 771–777.
27. Wang S, Sun W, Han D, Clark KP, Griffith BP, Wu ZJ. *In vitro* study on device-induced damage to blood cellular components and degradation of von Willebrand factor in a CentriMag pump-assisted circulation. *Artif Organs*. 2024; 48 (9): 988–996.
28. Jain M, Gadallah B, Das De S, Mehta V. Implantation of short-term biventricular assist device (BiVAD) using the CentriMag™ system: the Manchester technique. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024; 40 (4): 521–525.
29. Maul TM, Kocycildirim E, Marks JD, Bengston SG, Olia SE, Callahan PM et al. Pre-clinical Implants of the Levitronix PediVAS® Pediatric Ventricular Assist Device – Strategy for Regulatory Approval. *Cardiovasc Eng Technol*. 2011; 2 (4): 263–275.
30. Wang S, Rider AR, Kunselman AR, Richardson JS, Dasse KA, Undar A. Effects of the pulsatile flow settings on pulsatile waveforms and hemodynamic energy in a PediVAS centrifugal pump. *ASAIO J*. 2009; 55 (3): 271–276.
31. Burda G, Trittenwein H, Carole H, Trittenwein G. Testing of extracorporeal membrane oxygenation circuit related hemolysis using long-term stored packed red cells and fresh frozen plasma. *Artif Organs*. 2004; 28 (5): 496–499.
32. Li P, Mei X, Ge W, Wu T, Zhong M, Huan N et al. A comprehensive comparison of the *in vitro*. *Front Physiol*. 2023; 14: 1136545.
33. Puentener P, Schuck M, Kolar JW. The Influence of Impeller Geometries on Hemolysis in Bearingless Centrifugal Pumps. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2020; 1: 316–323.
34. Fujiwara T, Nagaoka E, Watanabe T, Miyagi N, Kitao T, Sakota D et al. New generation extracorporeal membrane oxygenation with MedTech Mag-Lev, a single-use, magnetically levitated, centrifugal blood pump: preclinical evaluation in calves. *Artif Organs*. 2013; 37 (5): 447–456.
35. Hijikata W, Sobajima H, Shinshi T, Nagamine Y, Wada S, Takatani S, Shimokohbe A. Disposable MagLev centrifugal blood pump utilizing a cone-shaped impeller. *Artif Organs*. 2010; 34 (8): 669–677.
36. Medtronic ECLS pumps [Internet]; <http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/therapies-procedures/cardiovascular/perfusion.html> [updated 2024 August 15].
37. Revolution Livanova [Internet]; <http://www.livanova.sorin.com/products/cardiac-surgery/perfusion/centrifugal-bloodpump/revolution> [updated 2024 August 15].
38. Glass K, Trivedi P, Wang S, Woitas K, Kunselman AR, Ündar A. Building a Better Neonatal Extracorporeal Life Support Circuit: Comparison of Hemodynamic Performance and Gaseous Microemboli Handling in Different Pump and Oxygenator Technologies. *Artif Organs*. 2017; 41 (4): 392–400.
39. Lemloh L, Bo B, Ploeger H, Dolscheid-Pommerich R, Mueller A, Kipfmueller F. Hemolysis during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia: A Prospective Observational Study. *J Pediatr*. 2023; 263: 113713.
40. Wang S, Moroi MK, Force M, Kunselman AR, Ündar A. Impact of Heart Rate on Pulsatile Hemodynamic Performance in a Neonatal ECG-Synchronized ECLS System. *Artif Organs*. 2019; 43 (1): 81–89.
41. Modi SP, D'Aloiso B, Palmer A, Smith S, Arlia P, Anselmi M et al. Comparative analysis of oxygenator dysfunction in polymethylpentene oxygenators: A pilot study. *Perfusion*. 2024 Aug 1: 2676591241268402.
42. Condello I, Lorusso R, Nasso G, Speziale G. Long-term ECMO, efficiency and performance of EUROSETS adult A.L.ONE ECMO oxygenator. *J Cardiothorac Surg*. 2023; 18 (1): 95.
43. Odish MF, Garimella PS, Crisostomo H, Yi C, Owens RL, Pollema T. Using Cardiohelp, Quadrox, and Nautilus Extracorporeal Membrane Oxygenators as Vascular Access for Hemodialysis, Continuous Renal Replacement Therapy, and Plasmapheresis: A Brief Technical Report. *ASAIO J*. 2023; 69 (11): e455–e459.
44. Fukuda M. Evolutions of extracorporeal membrane oxygenator (ECMO): perspectives for advanced hollow fiber membrane. *J Artif Organs*. 2024; 27 (1): 1–6.
45. Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y. Development of the oxygenator: past, present, and future. *J Artif Organs*. 2004; 7 (3): 111–120.

Статья поступила в редакцию 15.08.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 15.08.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-157-165

# БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ИЗДЕЛИЯ ИЗ НАТУРАЛЬНОГО ШЕЛКА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

*Е.И. Подболотова, О.И. Агапова*

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

Шелк благодаря своим уникальным физико-химическим и биологическим свойствам становится одним из ключевых материалов в современной биоинженерии и медицине. В данной обзорной статье обсуждаются основные компоненты шелка – фиброин и серицин, их структура и функциональные характеристики, а также их значение для создания биосовместимых и биodeградируемых материалов. Рассматриваются современные подходы к модификации шелка, включая физическую, химическую и генетическую модификацию, с целью улучшения его механических и биологических свойств. Особое внимание уделено применению шелка в тканевой инженерии, разработке медицинских имплантатов, систем контролируемой доставки лекарств и биосенсоров. В заключение обсуждаются перспективы дальнейших исследований шелка, направленных на создание инновационных биоматериалов для медицинских применений.

*Ключевые слова: шелк, фиброин шелка, тканевая инженерия, регенеративная медицина.*

## BIODEGRADABLE SILK-BASED PRODUCTS FOR REGENERATIVE MEDICINE

*E.I. Podbolotova, O.I. Agapova*

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

Silk is becoming one of the key materials in contemporary bioengineering and medicine due to its unique physico-chemical and biological properties. This review article discusses the main components of silk, fibroin and sericin, their structure and functional characteristics, as well as their importance in the production of biocompatible and biodegradable materials. Modern methods of modifying silk to enhance its mechanical and biological properties are considered, including physical, chemical, and genetic manipulation. The use of silk in tissue engineering, development of medical implants, controlled drug delivery systems, and biosensors is given particular consideration. In conclusion, the prospects for further silk research targeted at creating innovative biomaterials for medical applications are discussed.

*Keywords: silk, silk fibroin, tissue engineering, regenerative medicine.*

Шелк уже не одно столетие привлекает внимание ученых и исследователей благодаря своим уникальным свойствам и разнообразным применениям. В современном научном контексте интерес к шелку значительно возрос из-за его уникальных биологических, химических и физико-механических характеристик. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как биосовместимость, способность к биодеградации, механическая прочность и возможность функционализации, шелк стал важным материалом

для разработки различных медицинских изделий и биоинженерных конструкций.

### КОМПЛЕКСНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Шелк является выдающимся примером натурального биополимера, обладающего исключительными физико-химическими свойствами, что делает его уникальным среди других волокон. Основные компоненты шелка, фиброин и серицин, определяют его структуру и функции, а их химический состав и

**Для корреспонденции:** Агапова Ольга Игоревна. Адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 5. Тел. (499) 190-66-19. E-mail: olya.agape@gmail.com

**Corresponding author:** Olga Agapova. Address: 5, Pehotnaya str., 123182, Moscow, Russian Federation. Phone: (499) 190-66-19. E-mail: olya.agape@gmail.com

взаимодействие играют ключевую роль в формировании и применении этого материала.

Фиброин является основным структурным компонентом шелка, отвечающим за его прочность и упругость [1]. Химическая структура фиброина представляет собой полипептид, состоящий из длинных цепочек аминокислот, которые формируют упорядоченные структуры в виде  $\beta$ -слоев (бета-листов). Эти  $\beta$ -слои создают прочные водородные связи между полипептидными цепочками, что придает фиброину его отличительные механические свойства [2]. Помимо  $\beta$ -листов в фиброине могут присутствовать аморфные участки, которые обеспечивают дополнительную гибкость материала. Структурные особенности фиброина включают межмолекулярные водородные связи, стабилизирующие его трехмерную структуру и придающие дополнительную прочность.

Фиброин состоит в основном из глицина, аланина и серина. Глицин составляет около 50% аминокислотной последовательности, что является ключевым для формирования тесно упакованных  $\beta$ -слоев. Аланин составляет примерно 30%, а серин – около 10% [3]. Высокое содержание глицина и аланина способствует образованию прочной и устойчивой формы. Высокая частота глицина и аланина в первичной структуре фиброина является ключевым фактором для формирования его уникальной вторичной структуры. Глицин, обладая самым коротким боковым радикалом (водород), позволяет полипептидным цепочкам плотно упаковываться и образовывать компактные структуры. Аланин с более длинным боковым радикалом (метильная группа) помогает стабилизировать и укреплять эти структуры.

Высокая прочность фиброина делает его идеальным материалом для создания шовных материалов и биосовместимых имплантатов, которые должны выдерживать механические нагрузки внутри тела [4]. Стоит также отметить эластичность фиброина. Эластичность обеспечивает комфорт при использовании материалов, а также позволяет имплантатам и швам приспособляться к движениям и изменениям в тканях [5].

Физико-химические характеристики фиброина играют ключевую роль в его применении. Эти характеристики включают водоотталкивающие свойства, устойчивость к химическим воздействиям и способность к образованию различных форм и структур. Фиброин обладает низкой гигроскопичностью [4], что помогает сохранить его прочность и стабильность в условиях, где влажность может быть проблемой. В медицинских применениях это свойство может быть особенно полезным для предотвращения инфицирования.

Устойчивость фиброина к химическим воздействиям также является важным аспектом. Фиброин обладает хорошей стойкостью к различным хими-

ческим веществам, включая некоторые кислоты и щелочи. Это свойство делает его подходящим для использования в медицинских продуктах, которые могут подвергаться контакту с различными химическими веществами и растворами. Из фиброина могут быть сформированы различные изделия, в том числе пленки, гели и шовные материалы, что расширяет его применение [6].

Серицин является вторым ключевым белком шелка и представляет собой водорастворимый белок, который служит связующим элементом между фиброиновыми волокнами. Серицин обладает аморфной структурой по сравнению с фиброином и содержит значительное количество полярных аминокислот, таких как серин, тирозин и аспарагиновая кислота. Эти аминокислоты способствуют образованию водородных связей и взаимодействию с молекулами воды, что и придает серицину его гидрофильные свойства [7, 8].

Серицин имеет сложную и не столь упорядоченную структуру по сравнению с фиброином. Он содержит большое количество гидрофильных аминокислот, которые взаимодействуют с водой и образуют водородные связи. Это взаимодействие делает серицин способным удерживать воду и образовывать гидрогели. Серицин служит как естественный клей, который связывает фиброиновые волокна и помогает формировать целостную структуру шелка.

Фиброин и серицин взаимодействуют друг с другом, образуя целостную и функционально эффективную структуру шелка [9]. В природных коконах шелка фиброиновые волокна образуют основную структуру, которая затем покрывается слоем серицина. Серицин связывает фиброиновые волокна, что обеспечивает их прочность и устойчивость, а также защищает от внешних воздействий.

Химический состав шелка определяет его использование в различных областях [10, 11]. Фиброиновые волокна, обладающие высокой прочностью и устойчивостью к внешним воздействиям, применяются в производстве перевязочных изделий, медицинских имплантатов, шовных материалов и других продуктов. Серицин с его гидрофильными свойствами используется в косметических и медицинских продуктах для улучшения увлажнения и адгезии.

Одним из ключевых преимуществ шелка является его биосовместимость [5]. Этот параметр является критическим для материалов, применяемых в медицинских и хирургических процедурах. Фиброин обладает способностью интегрироваться в биологические системы без значительных негативных реакций со стороны организма. Этот аспект фиброина обусловлен его природным происхождением и структурными характеристиками.

Фиброин шелка, будучи натуральным белком, легко распознается организмом как естественный ком-

понтент, что снижает риск воспалительных реакций и отторжения [12]. При контакте с живыми тканями фиброин не вызывает выраженных иммунных ответов, таких как воспаление или аллергия. Это связано с тем, что фиброин обладает хорошей интеграцией с тканями и минимизирует механическое раздражение и токсичность [13].

Кроме того, фиброин шелка способствует образованию естественного слоя клеток, который помогает в заживлении и восстановлении тканей. Так, фиброинные пленки и скаффолды могут служить в качестве временных субстратов, на которых клетки растут и развиваются, обеспечивая подходящие условия для регенерации тканей [14, 15].

## БИОДЕГРАДАЦИЯ

Биодеградация шелка является важным свойством, которое определяет его поведение в организме после имплантации. Биодеградация предполагает, что он может быть расщеплен и выведен из организма естественными биохимическими процессами благодаря действию ферментов и других биологических агентов, которые разрушают полипептидные цепочки [16].

Это свойство делает шелк подходящим для использования в медицинских имплантатах и других биоконструкциях, которые со временем рассасываются и заменяются естественными тканями. Таким образом, снижается необходимость в повторных хирургических вмешательствах и ускоряется восстановление пациента.

Кроме того, биодеградация шелковых изделий снижает риск долгосрочных воспалительных реакций и других негативных последствий. Шелк, как биодеградируемый материал, может применяться для создания временных структур, которые поддерживают функции до тех пор, пока организм не восстановит утраченные ткани.

Фиброин шелка подвергается контролируемой биодеградации, что позволяет точно управлять временем и скоростью этого процесса [17]. Для управления процессом биодеградации используются различные способы обработки, например, модификация его структуры или применение специальных добавок [52, 53]. На скорость биодеградации также могут влиять такие факторы, как температура, влажность, а также уровень ферментативной активности в тканях организма.

Следует также отметить, что серицин, второй белок шелка, тоже подвержен биодеградации. Исследования показали, что в отличие от фиброина, который обладает более плотной и устойчивой структурой, серицин растворим в воде и поэтому легче поддается биодеградации [54]. Это свойство делает его полезным для создания материалов, которые требуют более быстрого распада в организме.

## ПРИМЕНЕНИЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Фиброин шелка находит широкое применение в тканевой инженерии, где используется для создания биосовместимых скаффолдов, поддерживающих рост и регенерацию тканей [18]. Благодаря своей структурной прочности и гибкости матрикса на основе фиброина шелка могут быть изготовлены в различных формах: пленки, скаффолды и гидрогели, которые имитируют естественную внеклеточную структуру тканей. Эти матриксы способствуют адгезии, пролиферации и дифференциации клеток, что делает их эффективными в регенерации кожи, костей, хрящей и других тканей. В исследованиях показано, что скаффолды из фиброина шелка поддерживают рост и миграцию клеток, в том числе фибробластов, остеобластов и хондроцитов, что способствует регенерации поврежденных тканей [14, 15, 19]. Кроме того, данный белок может быть модифицирован различными биологически активными молекулами, такими как факторы роста, что улучшает его взаимодействие с клетками и усиливает регенеративные процессы.

Примеры использования фиброина шелка в тканевой инженерии включают создание кожных покрытий для лечения ожогов и ран, а также костных и хрящевых заменителей [10, 14, 19]. Шелковые скаффолды и гидрогели могут быть использованы в качестве временных имплантатов для поддержки регенерации тканей после хирургических операций. В некоторых случаях они комбинируются с другими биоматериалами, например коллагеном или гиалуроновой кислотой, для улучшения их механических и биологических свойств. Также проводятся исследования по созданию трехмерных печатных конструкций на основе белков шелка, которые могут быть использованы для точной реконструкции сложных анатомических структур [20].

## МЕДИЦИНСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ

Шелк активно используется в создании медицинских имплантатов [21]. Одним из наиболее известных примеров являются хирургические шовные материалы, которые обладают высокой прочностью и минимальной ответной реакцией организма [22]. В дополнение к шовному материалу белки шелка используются для разработки различных имплантатов, таких как скелетные фиксаторы, сосудистые протезы и устройства для восстановления нервных тканей. Биосовместимость и механическая прочность обеспечивают стабильную интеграцию этих имплантатов с биологическими тканями и их надежную работу в течение длительного времени.

Например, скелетные фиксаторы из фиброина шелка применяются для поддержки и стабилизации костных структур при лечении переломов и других повреждений костей [23, 24]. В отличие от традиционных металлических фиксаторов конструкции из шелка не подвержены коррозии и могут быть полностью биорезорбируемыми после завершения процесса заживления, что снижает риск долгосрочных осложнений и устраняет необходимость проведения повторных операций по удалению фиксаторов.

Сосудистые протезы из шелка разрабатываются для замены поврежденных или закупоренных кровеносных сосудов [25–27]. Шелк обладает отличными механическими свойствами и может быть обработан так, чтобы имитировать эластичность и прочность естественных сосудов. Кроме того, шелковые сосудистые протезы могут быть модифицированы для улучшения антикоагулянтных свойств, что снижает риск тромбообразования.

Для восстановления нервных тканей разрабатываются шелковые скаффолды, которые поддерживают рост и направленное восстановление нервных волокон [28]. Шелк может быть использован для создания микротрубок и других структур, направляющих рост аксонов, способствуя восстановлению функций после повреждений периферической нервной системы. В экспериментальных исследованиях показано, что имплантаты на основе белков шелка могут улучшать регенерацию нервных волокон, восстанавливая чувствительность и двигательную функцию у животных моделей [29–32].

## КОНТРОЛИРУЕМАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ

Контролируемая доставка лекарств является еще одной важной областью применения белков шелка в медицине. Микросферы и наночастицы из фиброина шелка могут использоваться для инкапсуляции и доставки различных лекарственных средств, включая антибактериальные агенты, противораковые препараты и белки. Уникальные свойства фиброина позволяют регулировать скорость высвобождения лекарств, обеспечивая устойчивую и контролируемую терапию [33, 34].

Например, фиброиновые наночастицы могут быть использованы для доставки противораковых препаратов непосредственно в опухолевые клетки, минимизируя воздействие на здоровые ткани и снижая побочные эффекты [35]. Кроме того, фиброиновые микросферы могут быть использованы для доставки вакцин, обеспечивая постепенное высвобождение антигенов и стимулируя устойчивый иммунный ответ [36, 37]. Это особенно важно для разработки вакцин против хронических инфекций и раковых заболеваний, где требуется длительная и стабильная стимуляция иммунной системы.

## БИОСЕНСОРЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ УСТРОЙСТВА

В последнее время исследователи также рассматривают возможность использования шелка в создании биосенсоров и диагностических устройств. Благодаря своей биосовместимости и способности к функционализации шелк может служить основой для сенсоров, которые могут обнаруживать биомолекулы, патогены и другие важные аналитические мишени [38]. Такие сенсоры могут использоваться для диагностики заболеваний, мониторинга лечения и разработки персонализированных медицинских стратегий.

Примеры применения шелковых биосенсоров включают разработку устройств для мониторинга уровня глюкозы у пациентов с диабетом, детекции специфических биомаркеров для ранней диагностики раковых заболеваний и мониторинга состояния раневых поверхностей для предотвращения инфекций [39, 40]. Такие сенсоры могут использоваться не только в медицинских учреждениях, но и в домашних условиях, что повышает доступность и удобство диагностики для пациентов. Они также могут быть интегрированы в носимые медицинские устройства, обеспечивая постоянный мониторинг состояния пациента и своевременное обнаружение изменений [55].

## МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ШЕЛК

Генетически модифицированные шелкопряды могут производить шелк с добавлением функциональных пептидов и белков, таких как антибактериальные агенты или факторы роста [41]. Генетически модифицированный шелк может обладать улучшенными механическими и биологическими свойствами по сравнению с натуральным. Например, включение генов, кодирующих эластиноподобные пептиды, может повысить эластичность и прочность шелковых волокон [56]. Добавление антимикробных пептидов может сделать шелк устойчивым к бактериальным инфекциям [57].

Белки шелка также используются в создании композитных материалов с улучшенными свойствами. Комбинирование фиброина шелка с другими биоматериалами, такими как коллаген, хитозан или углеродные нанотрубки, позволяет создавать материалы с уникальными механическими и биологическими характеристиками [42–44]. Такие композиты могут использоваться в медицинских имплантатах, тканевой инженерии и биосенсорах. Так, композиты из фиброина шелка и углеродных нанотрубок могут использоваться для тканевой инженерии сердца [45].

Химическая модификация фиброина включает в себя добавление различных функциональных групп и молекул к его поверхности [46]. Например, мо-

дификация антибактериальными агентами может сделать его устойчивым к бактериальным инфекциям [47]. Модификация факторами роста и другими биологически активными молекулами может улучшить взаимодействие фиброина шелка с клетками и усилить регенеративные процессы. В исследованиях показано, что химически модифицированный фиброин может значительно улучшать приживание и регенерацию тканей [48].

Физическая модификация шелка включает в себя изменение его структуры и морфологии для улучшения механических и биологических свойств. Например, создание пористых структур может улучшить проницаемость и биосовместимость, что особенно важно для тканевой инженерии [49, 50]. Применение нанотехнологий позволяет создавать шелковые

наноструктуры с уникальными свойствами, такими как повышенная прочность и эластичность. Также показано, что физически модифицированный фиброин шелка может улучшать адгезию и пролиферацию клеток, что способствует регенерации тканей и заживлению ран.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ШЕЛКА И ИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Для наглядного сопоставления характеристик шелковых материалов в различных областях применения ниже представлена обзорная таблица. В ней приведены ключевые свойства и преимущества использования фиброина и других компонентов шелка

Таблица

### Применение шелка в медицине и биотехнологиях Silk application in medicine and biotechnology

Область применения	Материал	Изделие	Результат	Метод изготовления	Статья
Тканевая инженерия	Фиброин	Мембраны для регенерации роговицы	Стимулирует рост клеток, поддерживает функциональную активность клеток	Метод полива	[14, 15]
Тканевая инженерия	Ткани из натурального шелка	Скаффолды для регенерации тканей	Поддержка регенерации тканей	Химическая обработка шелковых тканей	[18]
Тканевая инженерия	Фиброин	Скаффолды для регенерации костной ткани	Поддержка клеточного роста и регенерации	Метод полива, замораживание–оттаивание	[19]
Медицинские имплантаты	Шелковые нити	Хирургические нити	Минимальная реакция организма	Антибактериальная обработка, плетение трубок из нитей	[22]
Медицинские имплантаты	Шелковые нити	Сосудистые протезы	Улучшенная интеграция с тканями, превосходная биосовместимость	Электроспиннинг	[25]
Медицинские имплантаты	Шелковые нити	Эндоваскулярные протезы	Надежность и долгосрочная стабильность	Плетение трубок из нитей, химическая обработка	[26]
Медицинские имплантаты	Шелковые нити	Эластичные сосудистые протезы	Снижение риска тромбообразования	Плетение трубок из нитей, химическая обработка	[27]
Восстановление нервных тканей	Фиброин	Гидрогели для регенерации нервов	Улучшенная регенерация	Химическая модификация	[29]
Восстановление нервных тканей	Фиброин	Нанофибровые трубки для регенерации	Поддержка направленного роста	Электроспиннинг	[30]
Восстановление нервных тканей	Фиброин	Скаффолды нервов	Ускорение регенерации	3D-печать	[31]
Восстановление нервных тканей	Фиброин	Гидрогели со стволовыми клетками для регенерации мозга	Восстановление функций после инсульта	Интеграция клеток в гидрогели	[32]
Доставка лекарств	Наночастицы из фиброина	Инкапсуляция противораковых препаратов	Точная доставка, минимизация побочных эффектов	Инкапсуляция	[35]
Доставка лекарств	Фиброин	Микросферы для доставки ДНК-вакцин	Улучшенная иммуногенность	Инкапсуляция	[36]

Окончание таблицы

Область применения	Материал	Изделие	Результат	Метод изготовления	Статья
Доставка лекарств	Фиброин	Микроиглы для трансдермальной доставки вакцин	Эффективная и безболезненная доставка	Химическая обработка, заливка форм для формирования игл	[37]
Биосенсоры	Фиброин	Электрохимический биосенсор для мониторинга глюкозы	Непрерывный мониторинг уровня глюкозы	Химическая обработка, заливка форм для формирования игл	[39]
Биосенсоры	Фиброин	Цветометрические биосенсоры на устойчивых платформах	Точная диагностика, повторное использование	Химическая модификация	[40]
Генетически модифицированный шелк	Фиброин	Компоненты для повышения механических свойств	Улучшенные механические свойства	Использование трансгенных шелкопрядов	[41]
Тканевая инженерия	Фиброин	Композитные матрицы для регенерации костей	Улучшение адгезии и пролиферации клеток	Модификация наногидроксиапатитом и желатином	[42]
Тканевая инженерия	Фиброин	Матрицы для кардиомиоцитов	Улучшение функций кардиомиоцитов	Электроспиннинг	[45]
Химическая модификация	Фиброин	Модифицированный фиброин	Улучшенные свойства	Химическая модификация с помощью серина	[46]
Тканевая инженерия	Фиброин	Гидрогели для доставки факторов роста	Доставка факторов роста	Химическая обработка, УФ-облучение	[48]
Тканевая инженерия	Фиброин	Гидрогели для инженерии костной ткани	Улучшение свойств	Последовательное добавление и вымывание порогенов	[50]
Медицинские имплантаты	Фиброин Antheraea pernyi	Модифицированные имплантаты	Повышенная устойчивость к деградации	Ацилирование сукциниловым ангидридом	[52]
Фармакология	Наночастицы на основе фиброина	Нанокапсулы для доставки лекарств	Контролируемое высвобождение лекарственных средств	Самоорганизация фиброина в наноструктуры	[53]
Биосенсоры	Фиброин	Биосенсоры и носимые устройства	Постоянный мониторинг состояния здоровья	Формирование гибких пленок из фиброина	[55]
Генетически модифицированный шелк	Трансгенный шелк с антибактериальными пептидами	Антибактериальные шовные материалы	Устойчивость к бактериальным инфекциям	Генетическая модификация шелкопрядов	[57]

в тканевой инженерии, медицинских имплантатах, биосенсорах и системах доставки лекарств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шелк и фиброин остаются одними из самых перспективных материалов для исследований и разработок в различных научных областях. Научный интерес к шелку продолжает расти, что обусловлено его уникальными свойствами и широкими возможностями для применения.

Одним из ключевых направлений является создание новых биомедицинских материалов. Например, на основе шелка и фиброина разрабатываются биоразлагаемые имплантаты, которые могут быть использованы для восстановления поврежденных

тканей и органов [51]. Также ведутся исследования по созданию новых типов перевязочных и шовных материалов с улучшенными механическими и регенерирующими свойствами [18].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Амирова ТШ, Ибрагимов АА, Назаров ОМ, Саминов ХН. Анализ структуры серицина и фиброина шелка. *Universum: химия и биология*. 2024; 1 (6): 28–31. Amirova TS, Ibragimov AA, Nazarov OM, Saminov KhN. Analysis of the structure of silk sericin and

- fibroin. *Universum: Chemistry and Biology*. 2024; 1 (6): 28–31. [In Russ, English abstract]. doi: 10.32743/Uni-Chem.2024.120.6.17463.
2. Cheng Y, Koh LD, Li D, Ji B, Han MY, Zhang YW. On the strength of  $\beta$ -sheet crystallites of Bombyx mori silk fibroin. *J R Soc Interface*. 2014 Apr 30; 11 (96): 20140305. doi: 10.1098/rsif.2014.0305.
  3. Zhou CZ, Confalonieri F, Jacquet M, Perasso R, Li ZG, Janin J. Silk fibroin: structural implications of a remarkable amino acid sequence. *Proteins*. 2001 Aug 1; 44 (2): 119–122. doi: 10.1002/prot.1078. PMID: 11391774.
  4. Altman GH, Diaz F, Jakuba C, Calabro T, Horan RL, Chen J et al. Silk-based biomaterials. *Biomaterials*. 2003 Feb; 24 (3): 401–416. doi: 10.1016/s0142-9612(02)00353-8. PMID: 12423595.
  5. Vepari C, Kaplan DL. Silk as a biomaterial. *Prog Polym Sci*. 2007; 32 (8–9): 991–1007. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013. PMID: 19543442.
  6. Rockwood DN, Preda RC, Yücel T, Wang X, Lovett ML, Kaplan DL. Materials fabrication from Bombyx mori silk fibroin. *Nat Protoc*. 2011 Sep 22; 6 (10): 1612–1631. doi: 10.1038/nprot.2011.379. PMID: 21959241.
  7. Lee HG, Jang MJ, Park BD, Um IC. Structural characteristics and properties of redissolved silk sericin. *Polymers (Basel)*. 2023 Aug 14; 15 (16): 3405. doi: 10.3390/polym15163405. PMID: 37631462.
  8. Kunz RI, Brancalhão RM, Ribeiro LF, Natali MR. Silkworm sericin: properties and biomedical applications. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 8175701. doi: 10.1155/2016/8175701.
  9. Du S, Zhang J, Zhou WT, Li QX, Greene GW, Zhu HJ et al. Interactions between fibroin and sericin proteins from *Antheraea pernyi* and *Bombyx mori* silk fibers. *J Colloid Interface Sci*. 2016 Sep 15; 478: 316–323. doi: 10.1016/j.jcis.2016.06.030. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27314644.
  10. Nguyen TP, Nguyen QV, Nguyen VH, Le TH, Huynh VQN, Vo DN et al. Silk fibroin-based biomaterials for biomedical applications: a review. *Polymers (Basel)*. 2019 Nov 24; 11 (12): 1933. doi: 10.3390/polym11121933. PMID: 31771251.
  11. Liu J, Shi L, Deng Y, Zou M, Cai B, Song Y et al. Silk sericin-based materials for biomedical applications. *Biomaterials*. 2022 Aug; 287: 121638. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121638. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35921729.
  12. Luangbudnark W, Viyoch J, Laupattarakasem W, Surakunprapha P, Laupattarakasem P. Properties and biocompatibility of chitosan and silk fibroin blend films for application in skin tissue engineering. *ScientificWorld-Journal*. 2012; 2012: 697201. doi: 10.1100/2012/697201. Epub 2012 May 22. PMID: 22701367.
  13. Ode Boni BO, Bakadia BM, Osi AR, Shi Z, Chen H, Gauthier M et al. Immune Response to Silk Sericin-Fibroin Composites: Potential immunogenic elements and alternatives for immunomodulation. *Macromol Biosci*. 2022 Jan; 22 (1): e2100292. doi: 10.1002/mabi.202100292. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34669251.
  14. Madden PW, Lai JN, George KA, Giovenco T, Harkin DG, Chirila TV. Human corneal endothelial cell growth on a silk fibroin membrane. *Biomaterials*. 2011 Jun; 32 (17): 4076–4084. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.12.034. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21427010.
  15. Liu J, Lawrence B, Liu A, Schwab I, Oliveira L, Rosenblatt M. Silk fibroin as a biomaterial substrate for corneal epithelial cell sheet generation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (7): 4130–4138. doi: 10.1167/iovs.12-9876.
  16. Li G, Sun S. Silk fibroin-based biomaterials for tissue engineering applications. *Molecules*. 2022 Apr 25; 27 (9): 2757. doi: 10.3390/molecules27092757. PMID: 35566110.
  17. Lu Q, Zhang B, Li M, Zuo B, Kaplan DL, Huang Y et al. Degradation mechanism and control of silk fibroin. *Biomacromolecules*. 2011 Apr 11; 12 (4): 1080–1086. doi: 10.1021/bm101422j. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21361368.
  18. Сафонова ЛА, Боброва ММ, Ефимов АЕ, Аганова ОИ, Аганов ИИ. Биодegradируемые материалы на основе тканей из натурального шелка как перспективные скаффолды для тканевой инженерии и регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 105–114. Сафонова ЛА, Боброва ММ, Ефимов АЕ, Аганова ОИ, Аганов ИИ. Biodegradable materials based on natural silk fabric as promising scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 105–114. [In Russ, English abstract].
  19. Котлярова МС, Архипова АЮ, Мойсенович АМ, Куликов ДА, Куликов АВ, Коньков АС и др. Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина для регенерации костной ткани. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2017; 4: 222–228. Kotliarova MS, Arkhipova AY, Moysenovich AM, Kulikov DA, Kulikov AV, Kon'kov AS et al. Biodegradable scaffolds based on fibroin for bone tissue regeneration. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Series 16. Biology*. 2017; 4: 222–228. [In Russ, English abstract].
  20. Midha S, Ghosh S. Silk-based bioinks for 3D bioprinting. *Regenerative Medicine: Laboratory to Clinic*. 2017; 259–276. doi: 10.1007/978-981-10-3701-6\_15.
  21. Shabbirahmed AM, Sekar R, Gomez LA, Sekhar MR, Hiruthyaswamy SP, Basavegowda N, Somu P. Recent developments of silk-based scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine applications: A special focus on the advancement of 3D printing. *Biomimetics*. 2023 Jan 16; 8 (1): 16. doi: 10.3390/biomimetics8010016.
  22. Chen X, Hou D, Wang L, Zhang Q, Zou J, Sun G. Antibacterial Surgical Silk Sutures Using a high-performance slow-release carrier coating system. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015 Oct 14; 7 (40): 22394–22403. doi: 10.1021/acsami.5b06239. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26378964.
  23. Foppiani JA, Taritsa IC, Foster L, Patel A, Hernandez Alvarez A, Lee D et al. Redefining surgical materials: applications of silk fibroin in osteofixation and fracture repair. *Biomimetics (Basel)*. 2024 May 11; 9 (5): 286. doi: 10.3390/biomimetics9050286. PMID: 38786496.

24. Ding Z, Cheng W, Mia MS, Lu Q. Silk biomaterials for bone tissue engineering. *Macromol Biosci*. 2021 Aug; 21 (8): e2100153. doi: 10.1002/mabi.202.
25. Settembrini A, Buongiovanni G, Settembrini P, Alessandrino A, Freddi G, Vettor G, Martelli E. In vivo evaluation of silk fibroin small-diameter vascular grafts: state of art of preclinical studies and animal models. *Front Surg*. 2023 May 26; 10: 1090565. doi: 10.3389/fsurg.2023.1090565.
26. Liu Z, Li G, Zheng Z, Li Y, Han Y, Kaplan DL et al. Silk fibroin-based woven endovascular prosthesis with heparin surface modification. *J Mater Sci Mater Med*. 2018 Apr 12; 29 (4): 46. doi: 10.1007/s10856-018-6055-3. PMID: 29651619.
27. Tanaka T, Abe Y, Cheng CJ, Tanaka R, Naito A, Asakura T. Development of small-diameter elastin-silk fibroin vascular grafts. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Jan 14; 8: 622220. doi: 10.3389/fbioe.2020.622220. PMID: 33585421.
28. Millesi F, Weiss T, Radtke C. Silk biomaterials in peripheral nerve tissue engineering. *Advances in Silk Biomaterials*. 2020: 107–128. doi: 10.1007/978-3-030-06217-0\_5-1.
29. Gu X, Chen X, Tang X, Zhou Z, Huang T, Yang Y et al. Pure-silk fibroin hydrogel with stable aligned micropattern toward peripheral nerve regeneration. *Nanotechnology Reviews*. 2021; 10: 10–19. doi: 10.1515/nt-rev-2021-0002.
30. Zhang F, Liu R, Zuo B, Qin J. Electrospun silk fibroin nanofiber tubes for peripheral nerve regeneration. *4th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (iCBBE)*. 2010: 1–4. doi: 10.1109/ICBBE.2010.5514821.
31. Jiang JP, Liu XY, Zhao F, Zhu X, Li XY, Niu XG et al. Three-dimensional bioprinting collagen/silk fibroin scaffold combined with neural stem cells promotes nerve regeneration after spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2020 May; 15 (5): 959–968. doi: 10.4103/1673-5374.268974. Erratum in: *Neural Regen Res*. 2020 Oct; 15 (10): 1961. doi: 10.4103/1673-5374.280332. PMID: 31719263.
32. Fernández-García L, Pérez-Rigueiro J, Martínez-Murillo R, Panetsos F, Ramos M, Guinea GV et al. Cortical reshaping and functional recovery induced by silk fibroin hydrogels-encapsulated stem cells implanted in stroke animals. *Front Cell Neurosci*. 2018 Sep 6; 12: 296. doi: 10.3389/fncel.2018.00296. PMID: 30237762.
33. Pritchard EM, Kaplan DL. Silk fibroin biomaterials for controlled release drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011 Jun; 8 (6): 797–811. doi: 10.1517/17425247.2011.568936. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21453189.
34. Rajendra P, Nidamanuri B, Balan A, Venkatachalam S, Jawahar N. A review on structure, preparation and applications of silk fibroin-based nano-drug delivery systems. *J Nanoparticle Res*. 2022; 24: 55. doi: 10.1007/s11051-022-05526-z.
35. Kucharczyk K, Floreczak A, Deptuch T, Penderecka K, Jastrzebska K, Mackiewicz A et al. Drug affinity and targeted delivery: double functionalization of silk spheres for controlled doxorubicin delivery into Her2-positive cancer cells. *J Nanobiotechnology*. 2020 Mar 30; 18 (1): 56. doi: 10.1186/s12951-020-00609-2. PMID: 32228620.
36. Liu Y, Lv Z, Zhang C, Zhu X, Shi T, Zhong S et al. Preparation and immunogenicity of silk fibroin/chitosan microspheres for DNA vaccine delivery against infectious bursal disease virus. *Shengwu Gongcheng Xuebao / Chinese Journal of Biotechnology*. 2014; 30 (3): 393–403. doi: 10.13345/j.cjb.130344.
37. Stinson JA, Raja WK, Lee S, Kim HB, Diwan I, Tutunjian S et al. Silk fibroin microneedles for transdermal vaccine delivery. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Mar 13; 3 (3): 360–369. doi: 10.1021/acsbomaterials.6b00515. Epub 2017 Jan 17. PMID: 33465933.
38. Ru M, Hai AM, Wang L, Yan S, Zhang Q. Recent progress in silk-based biosensors. *Int J Biol Macromol*. 2023 Jan 1; 224: 422–436. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.134. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270404.
39. Zhao L, Wen Z, Jiang F, Zheng Z, Lu S. Silk/polyols/GOD microneedle based electrochemical biosensor for continuous glucose monitoring. *RSC Adv*. 2020 Feb 10; 10 (11): 6163–6171. doi: 10.1039/c9ra10374k. PMID: 35496012.
40. Márquez A, Santiago S, Dos Santos MV, Aznar-Cervantes SD, Domínguez C, Omenetto FG et al. Reusable colorimetric biosensors on sustainable silk-based platforms. *ACS Appl Bio Mater*. 2024 Feb 19; 7 (2): 853–862. doi: 10.1021/acsbam.3c00872. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38270977.
41. Dai X, Ye X, Shi L, Yu S, Wang X, Zhong B. High mechanical property silk produced by transgenic silkworms expressing the *Drosophila* Dumpy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024 Feb 12; 12: 1359587. doi: 10.3389/fbioe.2024.1359587. PMID: 38410165.
42. Мойсенович ММ, Архунова АЮ, Орлова АА, Друцкая МС, Волкова СВ, Захаров СЕ и др. Композитные матрицы на основе фиброина шелка, желатина и гидроксипатита для регенеративной медицины и культивирования клеток в трехмерной культуре. *Acta Naturae*. 2014; 6 (1): 103–109. Moisenovich MM, Arkhipova AY, Orlova AA, Drutskaya MS, Volkova SV, Zacharov SE et al. Composite scaffolds containing silk fibroin, gelatin, and hydroxyapatite for bone tissue regeneration and 3D cell culturing. *Acta Naturae*. 2014; 6 (1): 103–109. [In Russ, English abstract].
43. Li F, Zheng Z, Luo T, Liu J, Wu J, Wang X et al. Silk microfiber-reinforced silk composite scaffolds: fabrication, mechanical properties, and cytocompatibility. *J Mater Sci*. 2016; 51: 7121–7131. doi: 10.1007/s10853-015-9613-9.
44. Li ZH, Ji S, Wang YZ, Shen XC, Liang H. Silk fibroin-based scaffolds for tissue engineering. *Front Mater Sci*. 2013; 7: 217–234. doi: 10.1007/s11706-013-0214-8.
45. Zhao G, Zhang X, Li B, Huang G, Xu F, Zhang X. Solvent-free fabrication of carbon nanotube/silk fibroin electrospun matrices for enhancing cardiomyocyte functionalities. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020 Mar 9; 6 (3): 1630–1640. doi: 10.1021/acsbomaterials.9b01682. Epub 2020 Feb 3. PMID: 33455382.

46. Liu X, Xia Q, Zhou J, Zhang Y, Ju H, Deng Z. Chemical modification of silk fibroin through serine amino acid residues. *Materials (Basel)*. 2022 Jun 22; 15 (13): 4399. doi: 10.3390/ma15134399. PMID: 35806524.
47. Ghalei S, Handa H. A review on antibacterial silk fibroin-based biomaterials: current state and prospects. *Mater Today Chem*. 2022 Mar; 23: 100673. doi: 10.1016/j.mtchem.2021.100673. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34901586.
48. Fathi-Achachelouei M, Keskin D, Bat E, Vrana NE, Tezcaner A. Dual growth factor delivery using PLGA nanoparticles in silk fibroin/PEGDMA hydrogels for articular cartilage tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020 Jul; 108 (5): 2041–2062. doi: 10.1002/jbm.b.34544. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31872975.
49. Xiao M, Yao J, Shao Z, Chen X. Silk-based 3D porous scaffolds for tissue engineering. *ACS Biomater Sci Eng*. 2024 May 13; 10 (5): 2827–2840. doi: 10.1021/acsbomaterials.4c00373. Epub 2024 May 1. PMID: 38690985.
50. Burger D, Beaumont M, Rosenau T, Tamada Y. Porous silk fibroin/cellulose hydrogels for bone tissue engineering via a novel combined process based on sequential regeneration and porogen leaching. *Molecules*. 2020 Nov 3; 25 (21): 5097. doi: 10.3390/molecules25215097. PMID: 33153040.
51. Ma L, Dong W, Lai E, Wang J. Silk fibroin-based scaffolds for tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024 Apr 25; 12: 1381838. doi: 10.3389/fbioe.2024.1381838.
52. Dai X, Li X, Zhang C, Wang L, Ma C, Yang W, Li M. Acylation modification of *Antheraea pernyi* silk fibroin using succinic anhydride and its effects on enzymatic degradation behavior. *J Chem*. 2013. doi: 10.1155/2013/640913.
53. Lu Q, Zhu HS, Zhang CC, Zhang F, Zhang B, Kaplan DL. Silk self-assembly mechanisms and control from thermodynamics to kinetics. *Biomacromolecules*. 2012; 13: 826–832.
54. Балтаева ММ, Бабаджанова ДД, Эшчанов ХО. Серин и его значение. *Universum: технические науки*. 2022; 1 (94): 89–92. Baltayeva MM, Babadjanova DD, Eshchanov KO. Sericin and its meaning. *Universum: tekhnicheskie nauki*. 2022; 1 (94): 89–92. [In Russ, English abstract].
55. Song Y, Hu C, Wang Z, Wang L. Silk-based wearable devices for health monitoring and medical treatment. *iScience*. 2024 Mar 27; 27 (5): 109604. doi: 10.1016/j.isci.2024.109604.
56. Shen X, Shi H, Wei H, Wu B, Xia Q, Yeo J, Huang W. Engineering natural and recombinant silks for sustainable biodevices. *Front Chem*. 2022; 10: 881028. doi: 10.3389/fchem.2022.881028.
57. Li Z, Jiang Y, Cao G, Li J, Xue R, Gong C. Construction of transgenic silkworm spinning antibacterial silk with fluorescence. *Mol Biol Rep*. 2015; 42 (1): 19–25. doi: 10.1007/s11033-014-3735.

Статья поступила в редакцию 13.08.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 13.08.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-166-170

## ФИБРОЗ НАТИВНОЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ: СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *TGFB1*

О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 2</sup>, Р.М. Курабекова<sup>1</sup>, Е.А. Стаханова<sup>1</sup>,  
И.Е. Пашкова<sup>1</sup>, Е.А. Вакурова<sup>2</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>

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

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

**Цель:** анализ связи фиброза нативной печени с полиморфизмом гена *TGFB1* у детей – реципиентов печени. **Материалы и методы.** На основании гистологического анализа нативной печени детей (45 мальчиков и 62 девочки в возрасте от 3 до 73 месяцев) диагностирован фиброз различной степени тяжести (шкала METAVIR). Генотипирование проводили в геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan. **Результаты.** Проанализировали частоту встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *TGFB1* у детей с фиброзом печени различной степени тяжести и здоровых лиц. Распределение rs1800470 у детей с фиброзом составило 50% гомозигот мажорного аллеля, 29% гетерозигот и 21% гомозигот минорного аллеля, что отличалось от такового у здоровых лиц и не соответствовало закону Харди–Вайнберга ( $p = 0,00026$ ). **Заключение.** Фиброз печени у детей – реципиентов печени ассоциирован с полиморфизмом rs1800470 гена *TGFB1*. Носительство гетерозиготного генотипа rs1800470 может быть протективным фактором в отношении фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью.

**Ключевые слова:** фиброз печени, атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей, дети – реципиенты печени, rs1800469, rs1800470, rs1800471.

## NATIVE LIVER FIBROSIS IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS: ASSOCIATION WITH GENETIC POLYMORPHISM IN THE *TGFB1* GENE

О.М. Tsirulnikova<sup>1, 2</sup>, О.Е. Gichkun<sup>1, 2</sup>, Р.М. Kurabekova<sup>1</sup>, Е.А. Stakhanova<sup>1</sup>, И.Е. Pashkova<sup>1</sup>,  
Е.А. Vakurova<sup>2</sup>, О.П. Shevchenko<sup>1, 2</sup>

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

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

**Objective:** to examine the relationship between native liver fibrosis and *TGFB1* gene polymorphism in pediatric liver recipients. **Materials and methods.** Fibrosis of varying severity was diagnosed (METAVIR scale) based on histological analysis of the native liver of children (45 boys and 62 girls aged 3 to 73 months). Genomic DNA was genotyped by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes. **Results.** The prevalence of the *TGFB1* single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs1800469, rs1800470, and rs1800471 was examined in both children with liver fibrosis of varying severity and in healthy individuals. The distribution of rs1800470 in children with fibrosis was 50% homozygotes of major allele, 29% heterozygotes and 21% homozygotes of minor allele. This distribution was not consistent with the Hardy–Weinberg principle ( $p = 0.00026$ ). **Conclusion.** Liver

**Для корреспонденции:** Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 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

fibrosis in pediatric liver recipients is linked to the rs1800470 polymorphism of the *TGFBI* gene. Carriage of the heterozygous rs1800470 genotype may be a protective factor against liver fibrosis in children with liver failure.

*Keywords: liver fibrosis, biliary atresia and hypoplasia, pediatric liver recipients, rs1800469, rs1800470, rs1800471.*

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты значимые успехи в реализации высокоэффективной системы лечения детей, страдающих врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы. Разработаны трансплантационные хирургические технологии, значимая часть которых имеет мировой приоритет; технологии трансплантации печени от доноров, не совместимых по группе крови; увеличилось число операций, в том числе детям самого раннего возраста. Пожалуй, наиболее значимым достижением в этой области в нашей стране является полное удовлетворение потребности в трансплантации печени детям, с полным излечиванием исходно обреченных маленьких пациентов [1, 2].

Актуальными задачами являются выявление закономерностей генетической предрасположенности, путей прогнозирования развития заболевания и предотвращение осложнений после трансплантации печени.

К числу направлений, имеющих перспективы реализации в клинической педиатрической практике, относится исследование полиморфизмов генов, определяющих экспрессию факторов, значимых для регуляции процессов формирования, развития и функционирования гепатобилиарной системы ребенка до и после рождения.

Ранее было установлено, что у детей с печеночной недостаточностью различной этиологии встречаемость редких гаплотипов гена *TGFBI* (трансформирующий фактор роста *BI*), определяющего уровень экспрессии ключевого профиброгенного цитокина  $TGF-\beta 1$ , отличается от такового у здоровых лиц. Для гена *TGFBI* показана клиническая значимость трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП): rs1800469, rs1800470 и rs1800471, в том числе в развитии осложнений после трансплантации, таких как отторжение или инфекции [3, 4].

Разнообразие заболеваний печени у исследованных пациентов, включавшее как врожденные холестатические или метаболические заболевания, так и приобретенные циррозы и гепатиты, не позволяет оценить вклад генетического полиморфизма *TGFBI* и требует изучения более гомогенных групп. Цирроз – терминальная стадия фиброза печени, проявляющаяся в избыточной секреции и отложении экстрацеллюлярного матрикса, в результате чего функция ткани может частично или полностью нарушаться. В процесс фиброобразования включены клетки печени,

лимфоциты, провоспалительные и профиброгенные цитокины [5, 6].

В настоящей работе цель исследования состояла в анализе связи фиброза нативной печени с ОНП гена *TGFBI* – rs1800469, rs1800470, rs1800471 – у реципиентов печени раннего возраста.

Результаты исследования позволят определить роль генетического полиморфизма гена *TGFBI* в развитии фиброза печени и оценить клиническое значение для прогнозирования риска фиброза у детей – реципиентов печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 107 детей – реципиентов печени (45 мальчиков и 62 девочки) в возрасте от 3 до 73 месяцев (медиана – 8) и 199 здоровых лиц (контрольная группа), 79 мужчин и 120 женщин, в возрасте  $32,7 \pm 9,6$  года.

Показанием к трансплантации была терминальная стадия болезней печени в исходе: атрезии ( $n = 61$ ) и гипоплазии желчевыводящих путей ( $n = 8$ ), синдрома Алажилля ( $n = 8$ ), болезни Кароли ( $n = 8$ ), болезни Байлера ( $n = 6$ ) и других редких заболеваний печени ( $n = 16$ ), в число которых вошли синдром Криглера–Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа 1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз.

У реципиентов фиброз печени различной степени тяжести: 5 случаев – F1 (звездчатое расширение портальных трактов без образования септ), 9 – F2 (расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами), 14 – F3 (многочисленные портоцентральные септы без цирроза) и 79 – F4 (цирроз) был диагностирован при морфологическом исследовании, включавшем макроскопическое описание и гистологический анализ образцов удаленной перед трансплантацией печени (шкала METAVIR).

Всем пациентам лечение и комплексное клинко-лабораторное, инструментальное обследование проводились в соответствии с протоколами НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Трансплантация печени выполнялась от живого родственного донора. Реципиенты печени получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию.

Описание методик работы и статистические расчеты описаны в нашей статье «Анализ ассоциаций гаплотипов гена *Tgfb1* с болезнями печени у детей» [7].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

На рис. 1 представлена частота встречаемости трех полиморфных вариантов гена *TGFBI* – rs1800469, rs1800470 и rs1800471 – у детей-реципиентов с фиброзом печени.

Сравнительный анализ частот встречаемости генотипов исследованных ОНП у детей с фиброзом и здоровых лиц не показал значимых различий для rs1800469 и rs1800471. У детей с фиброзом печени распределение генотипов rs1800470 отличалось от такового у здоровых лиц (рис. 2).

Статистически достоверные различия выявлены в распределении гетерозиготного генотипа rs1800470 – у детей с фиброзом печени генотип AG встречался в 1,6 раза реже, чем у здоровых лиц ( $\chi^2 = 9,4778$ ,  $p = 0,0236$ ).

У здоровых лиц распределение трех ОНП было равновесным, а у детей с фиброзом печени равнове-

сию Харди–Вайнберга соответствовали rs1800469 и rs1800471 ( $\chi^2 = 1,7648$ ,  $p = 0,23$ ;  $\chi^2 = 0,1236$ ,  $p = 0,99$  соответственно). Частота встречаемости полиморфного сайта rs1800470 у детей с фиброзом печени не соответствовала закону Харди–Вайнберга:  $\chi^2 = 13,7673$ ,  $p = 0,00026$ .

Таким образом, анализ частот встречаемости трех наиболее значимых ОНП гена *TGFBI* показал отклонение от равновесия Харди–Вайнберга ОНП rs1800470 у детей с фиброзом печени, что может быть важным показателем медицинской значимости изучаемого локуса.

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов у детей с фиброзом печени и здоровых лиц в различных моделях взаимодействия аллельных генов: кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной (табл.).

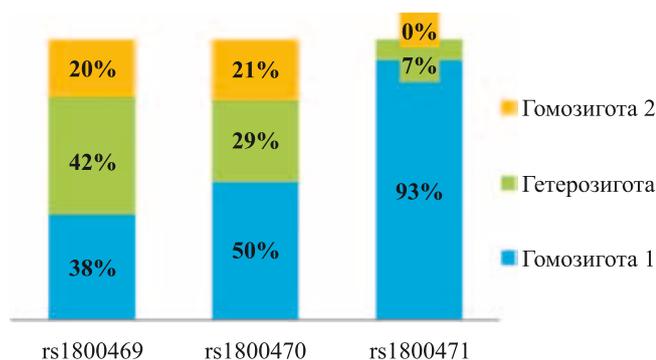


Рис. 1. Встречаемость генотипов rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFBI* у детей-реципиентов с фиброзом печени

Fig. 1. Distribution of genotypes rs1800469, rs1800470 and rs1800471 of the *TGFBI* gene in pediatric liver recipients with liver fibrosis

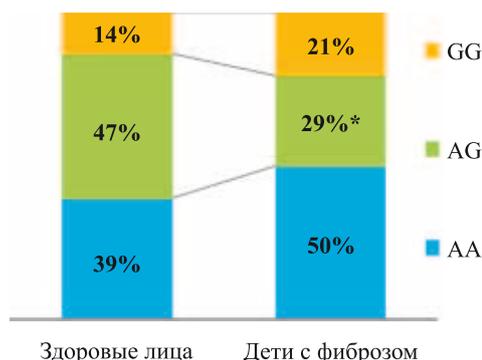


Рис. 2. Распределение генотипов rs1800470 гена *TGFBI* у здоровых лиц и детей – реципиентов печени с фиброзом печени; \* –  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми лицами

Fig. 2. Distribution of rs1800470 genotypes of the *TGFBI* gene in healthy individuals and in pediatric liver recipients with liver fibrosis; \* –  $p < 0.05$  vs. healthy individuals

Таблица

**Распределение полиморфизма rs1800470 гена *TGFBI* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц в разных моделях**

**Distribution of the *TGFBI* polymorphism rs1800470 in children with liver fibrosis and in healthy individuals in different models**

ОНП / Модель	Генотип	Частоты, %		ОШ (95% ДИ)	Значение p
		Дети с фиброзом	Здоровые лица		
Кодоминантная	AA	50,0	39,4	1,00	0,0088*
	AG	29,2	47,0	<b>0,49 (0,29–0,84)</b>	
	GG	20,8	13,6	1,20 (0,62–2,33)	
Доминантная	AA	50,0	39,4	1,00	0,076
	AG-GG	50,0	60,6	0,65 (0,40–1,05)	
Рецессивная	AA-AG	79,2	86,4	1,00	0,11
	GG	20,8	13,6	1,66 (0,89–3,09)	
Сверхдоминантная	AA-GG	70,8	53,0	1,00	0,0024*
	AG	29,2	47,0	<b>0,47 (0,28–0,77)</b>	

\* –  $p < 0,05$ .

Из таблицы видно, что достоверные различия в распределении генотипов ОНП rs1800470 выявлены в кодоминантной (ОШ = 0,49, ДИ 0,29–0,84,  $p = 0,0088$ ) и сверхдоминантной (ОШ = 0,47, ДИ 0,28–0,77,  $p = 0,0024$ ) моделях. Представленный результат показывает, что в обеих моделях гетерозиготный генотип AG значительно реже встречается при фиброзе печени и может являться протективным фактором в отношении развития фиброза печени. В остальных моделях значимых различий в распределении частот генетических вариантов у детей с фиброзом и здоровых лиц не выявлено.

Следует отметить, что в нашей предыдущей работе анализ распределения полиморфизма rs1800470 у 225 детей в терминальной стадии печеночной недостаточности не выявил достоверных отличий от здоровых лиц, что можно объяснить отсутствием фиброза печени у части реципиентов, показанием к трансплантации которых в числе прочих были различные гепатиты и метаболические заболевания печени [7].

Таким образом, полученные нами данные показывают достоверные различия в частоте встречаемости полиморфизма гена *TGFB1* у детей с фиброзом и здоровых лиц, что свидетельствует о возможной связи полиморфных вариантов гена *TGFB1* с предрасположенностью к развитию фиброза печени.

У взрослых пациентов роль полиморфизма гена *TGFB1* в развитии фиброза печени исследована в нескольких работах, однако их результаты не всегда однозначны, что, как полагают авторы, может быть связано с этническим происхождением исследуемых пациентов [8–10]. В европейской популяции выявлены ассоциации между фиброзом печени и полиморфизмом гена *TGFB1*, тогда как в ряде азиатских популяций такой связи не обнаружено. Кроме того, в ряде исследований показано, что полиморфизм гена *TGFB1* может играть определенную роль в развитии миокардиального фиброза и инфаркта миокарда [11–13].

Полученные в нашей работе данные могут иметь как научное, так и практическое значение: улучшить понимание роли генетического полиморфизма гена *TGFB1* в развитии фиброза тканей, использовать при оценке риска развития фиброза или поиске новых мишеней для терапии фиброза. Кроме того, носительство генотипов с потенциальным риском фиброза может иметь значение при прогнозировании посттрансплантационных осложнений или ответа на иммуносупрессивную терапию, что является темой дальнейших исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фиброз печени является важнейшей клинической проблемой, его причины и механизмы продолжают широко изучаться. В настоящей работе показана

связь фиброза печени с полиморфизмом гена *TGFB1*: у детей – реципиентов печени с верифицированным фиброзом нативной печени гетерозиготный вариант локуса rs1800470 гена *TGFB1* встречался в 1,6 раза реже, чем у здоровых лиц. Полученный результат позволяет предполагать протективное действие гетерозиготного варианта rs1800470 гена *TGFB1* на развитие фиброза печени. Дальнейшее изучение полиморфизмов гена *TGFB1* позволит прогнозировать риск развития посттрансплантационных осложнений для каждого пациента.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 8–31. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 8–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
2. Курабекова РМ, Гичкун ОЕ, Цирульникова ОМ, Паукова ИЕ, Вакурова ЕА, Шевченко ОП, Готье СВ. У детей с билиарной атрезией высокая встречаемость редких гаплотипов гена профиброгенного цитокина *TGFB1*. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 168–175. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsiurulnikova OM, Pashkova IE, Vakurova EA, Shevchenko OP, Gautier SV. High incidence of rare *TGFB1* haplotypes in children with biliary atresia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 168–175. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-168-175>.
3. Ge YZ, Wu R, Lu TZ, Jia RP, Li MH, Gao XF et al. Combined effects of *TGFB1* +869 T/C and +915 G/C polymorphisms on acute rejection risk in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e93938. doi: 10.1371/journal.pone.0093938.
4. Liu K, Liu X, Gu S, Sun Q, Wang Y, Meng J, Xu Z. Association between *TGFB1* genetic polymorphisms and chronic allograft dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (37): 62463–62469.
5. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004; 18 (7): 816–827.
6. de Brito WB, Queiroz MAF, da Silva Graça Amoras E, Lima SS, da Silva Conde SRS, Dos Santos EJM et al. The *TGFB1* -509C/T polymorphism and elevated TGF-β1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020; 225 (5): 152002. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152002.

7. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsirolnikova OM, Pashkova IE, Fomina VA, Shevchenko OP, Gautier SV. 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.19425.
8. 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.
9. Zhang XX, Bian RJ, Wang J, Zhang QY. Relationship between cytokine gene polymorphisms and acute rejection following liver transplantation. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (2): 15027599.
10. Guo P, Sun X, Feng X, Zhang C. Transforming growth factor- $\beta$ 1 gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis. *Infect Genet Evol*. 2018; 58: 164–170. doi: 10.1016/j.meegid.2017.12.019.
11. Судомоина МА, Сухинина ТС, Барсова РМ, Фаворов АВ, Шахнович РМ, Титов БВ и др. Комплексный анализ ассоциации полиморфизма генов воспаления с инфарктом миокарда. *Молекулярная биология*. 2010; 44 (3): 463–471. Судомоина МА, Сухинина ТС, Барсова РМ, Фаворов АВ, Шахнович РМ, Титов БВ и др. Comprehensive analysis of the association of inflammatory gene polymorphisms with myocardial infarction. *Molecular biology*. 2010; 44 (3): 463–471.
12. Барсова РМ, Титов БВ, Матвеева НА, Фаворов АВ, Рыбалкин ИИ, Власик ТН и др. Участие гена TGFB1 в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *Acta Naturae*. 2012; 4 (2): 74–79. Барсова РМ, Титов БВ, Матвеева НА, Фаворов АВ, Рыбалкин ИИ, Власик ТН и др. Contribution of the TGFB1 Gene to Myocardial Infarction Susceptibility. *Acta Naturae*. 2012; 4 (2): 74–79.
13. Gichkun OE, Shevchenko OP, Kurabekova RM, Mozheiko NP, Shevchenko AO. The rs1800470 Polymorphism of the TGFB1 Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. *Acta Naturae*. 2021; 13 (4): 42–46. doi: 10.32607/actanaturae.11469.

Статья поступила в редакцию 22.10.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 22.10.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-171-177

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ МАШИННОЙ ПЕРФУЗИИ ПОЧКИ EX VIVO (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

*A.V. Шабунин<sup>1, 2</sup>, M.G. Минина<sup>1, 3</sup>, П.А. Дроздов<sup>1, 2</sup>, В.М. Севостьянов<sup>1</sup>, Н.В. Грудинин<sup>1, 3</sup>, В.К. Богданов<sup>1, 3</sup>, Д.А. Банкеев<sup>1, 3</sup>, Э.А. Тенчурина<sup>1</sup>*

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

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

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

**Цель:** оценить возможность и безопасность проведения нормотермической машинной перфузии донорской почки (*ex vivo*) от донора с расширенными критериями. **Материалы и методы.** На разработанном в ГКБ им. С.П. Боткина устройстве проведена нормотермическая машинная перфузия правой почки от донора с расширенными критериями. Для перфузии использовался раствор на основе крови донора с добавлением раствора Рингера лактата и человеческого альбумина. Температура в контуре поддерживалась на уровне 37 °С. Время перфузии составило 203 минуты, по истечении которого индекс резистентности трансплантата снизился практически вдвое – с 0,33 до 0,16. Получено 120 мл мочи. **Результаты.** После окончания перфузии правая почка была успешно трансплантирована. В послеоперационном периоде отмечается немедленная функция правого почечного трансплантата. Креатинин сыворотки крови реципиента в 1-е сутки после трансплантации составил 530 мкмоль/л, при выписке на 14-е сутки – 170 мкмоль/л. Левая почка консервирована статическим холодовым способом и далее пересажена реципиенту. **Заключение.** Применение нормотермической перфузионной методики *ex vivo* с целью сохранения трансплантатов от доноров с расширенными критериями безопасно и осуществимо в клинической практике. Требуются дальнейшие исследования для определения четких показаний к ее использованию и формирования оптимального протокола выполнения.

*Ключевые слова:* доноры с расширенными критериями, перфузионные устройства, трансплантация почек.

## THE FIRST EXPERIENCE IN NORMOTHERMIC EX VIVO KIDNEY PERFUSION (CASE REPORT)

*A.V. Shabunin<sup>1, 2</sup>, M.G. Minina<sup>1, 3</sup>, P.A. Drozdov<sup>1, 2</sup>, V.M. Sevostyanov<sup>1</sup>, N.V. Grudinina<sup>1, 3</sup>, V.K. Bogdanov<sup>1, 3</sup>, D.A. Bankeev<sup>1, 3</sup>, E.A. Tenchurina<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to assess if normothermic *ex vivo* machine perfusion (NMP) of a kidney from an expanded criteria donor (ECD) is feasible and safe. **Materials and methods.** NMP of the right kidney from an ECD was performed on a device developed at Botkin Hospital. A solution based on donor's blood with the addition of Ringer's lactate solution and human albumin was used for perfusion. The temperature in the circuit was maintained at 37 °C. Perfusion lasted for 203 minutes, after which the renal resistive index was almost halved from 0.33 to 0.16. 120 ml of urine was obtained. Results. The right kidney was successfully transplanted after perfusion. There was

**Для корреспонденции:** Тенчурина Эльмира Анвяровна. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5. Тел. (967) 113-87-64. E-mail: arimle@inbox.ru

**Corresponding author:** Elmira Tenchurina. Address: 5, Vtoroy Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: (967) 113-87-64. E-mail: arimle@inbox.ru

immediate function of the right renal graft in the postoperative period. The recipient's serum creatinine level was 530  $\mu\text{mol/L}$  on day 1 following transplantation and 170  $\mu\text{mol/L}$  on day 14 of discharge. The left kidney was preserved by static cold storage and further transplanted to the recipient. **Conclusion.** The use of NMP to preserve grafts obtained from ECDs is safe and feasible in clinical practice. Further studies are required to determine the clear indications for its use and to formulate an optimal procedure for its implementation.

*Keywords: expanded criteria donor, kidney transplantation, perfusion devices.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов – достижение медицины XX века, продлившее жизнь многим тысячам пациентов. Основным ограничением данного вида медицинской помощи является несоответствие количества доступных донорских органов и потребность в них [1]. Одним из возможных способов решения дефицита донорских органов является использование доноров с расширенными критериями (ДРК) [2]. Применительно к трансплантации почки к таким донорам относятся все доноры 60 лет и старше, возраста 50–59 лет при наличии минимум двух из трех учитываемых факторов коморбидности – цереброваскулярная причина смерти, гипертоническая болезнь и уровень креатинина крови, превышающий 132 мкмоль/л [3]. Трансплантаты от ДРК часто признаются не пригодными для трансплантации как по объективным причинам (патология донорских почек), так и по причине неуверенности врачей-трансплантологов в адекватной функции такого органа после трансплантации.

Техники консервации почек для трансплантации традиционно базируются на принципе гипотермии. Понижение температуры замедляет работу ферментных систем клетки, снижая метаболизм в 2–3 раза на каждые 10 °C снижения температуры [4]. Гипотермия замедляет истощение АТФ в клетке, предотвращая распад клеточных структур. Однако с увеличением времени консервации АТФ в клетке неизбежно снижается и развивается ее некроз [4, 5]. Длительность времени холодовой ишемии – независимый фактор риска дисфункции органа после трансплантации и ассоциируется с отсроченной функцией трансплантата [6]. Органы от ДРК наиболее восприимчивы к холодовой ишемии (ХИ), поскольку уже имеют факторы риска, повышающие дисфункцию трансплантата [7–9]. Донорскими программами предпринимаются организационные усилия с целью уменьшения времени холодовой ишемии органов, полученных от ДРК, но по логистическим причинам это не всегда возможно. Поэтому прогрессивно растет число модификаций механической (перфузионной) консервации донорских органов, сокращающих длительность статической холодовой ишемии. Перфузия органов при температуре, ниже или близкой к нормальной, стала предметом многочисленных исследований в последнее десятилетие. Вместо подавления процессов в клетке создаются условия для поддержки аэробно-

го метаболизма и восстановления клеточных функций. Это имеет ряд потенциальных преимуществ в сравнении со статической холодовой консервацией (СХК) и машинных гипотермических методов. Повреждения органа, вызванного ХИ во время СХК, можно избежать или свести к минимуму, что позволит активировать механизмы восстановления, и соответственно, предоставит возможность провести функциональную оценку почки в условиях нормотермической машинной перфузии (НМП). С целью исследования возможностей НМП в клинике мы разработали собственный предварительный протокол, выполнили перфузию одной из почек, полученных от донора старше 60 лет, после чего обе почки донора были трансплантированы реципиентам в Боткинской больнице, что представлено далее в клиническом случае.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### Характеристики донора

*Донор – мужчина 65 лет, умерший в результате травматического повреждения головного мозга. Срок пребывания в реанимации составил 55 часов. Остановок кровообращения, эпизодов гипотонии не отмечалось. Пиковое значение вазопрессорной поддержки не превышало 350 нг/кг/мин. Входящие показатели мочевины и креатинина сыворотки крови составили 4,3 ммоль/л и 92,0 мкмоль/л соответственно. После констатации смерти головного мозга произведена экплантация сердца, печени и почек. При осмотре правый и левый почечные трансплантаты средних размеров, однородной окраски, без опухолевидных образований с единственной почечной артерией, отходящей от аорты, которая имеет атеросклеротические изменения, и с единственной почечной веной. Почки признаны пригодными для трансплантации и доставлены в ГКБ им. С.П. Боткина.*

### Консервация почки в условиях нормотермической машинной перфузии

*Перфузионный контур для выполнения нормотермической перфузии донорской почки разработан в ГКБ им. С.П. Боткина и включает в себя аппарат искусственного кровообращения (АИК) стационарного типа Maque с роликовым насосом, оксигенатор Skipper AF Plus (Eurosets), контейнер собственной разработки с использованием 3D-моделирования для*

выполнения нормотермической перфузии почки. Вид правой почки в указанном контейнере в ходе выполнения нормотермической перфузии представлен на рис. 1.

Перфузионный контур заполняли перфузионным раствором в объеме 1200 мл на основе крови донора, полученной перед холодовой перфузией органов *in situ* (800 мл), раствора лактата Рингера и альбумина человеческого до достижения целевого уровня гематокрита 15–25%. Правый почечный трансплантат



Рис. 1. Вид донорской почки в контейнере для нормотермической перфузии

Fig. 1. View of a donor kidney in a normothermic perfusion container

помещен в контейнер для перфузии и подключен к артериальному и венозному контурам. В мочеточник установлен тонкий венозный катетер для оттока мочи. В процессе перфузии в контур вводили синтетические глюкокортикоиды, гепарин, глюкозу, инсулин, простагландин E1, раствор аминокислот, антибиотики, раствор гидрокарбоната натрия. Температура в процессе перфузии поддерживалась на уровне 37 °С посредством стационарного терморегулирующего устройства Maque. В процессе перфузии отбирали пробы артериальной крови для контроля кислотно-щелочного состояния и электролитов, и биохимических показателей крови. Давление в почечной артерии измерялось постоянно, показатели выводились на отдельный монитор. Перфузионное давление на старте и в конце перфузии составляло 90 и 130 мм рт. ст. соответственно. Измерялись количественные показатели диуреза. Время от начала холодовой перфузии *in situ* в процессе эксплантации органов до начала нормотермической перфузии почки *ex vivo* составило 300 мин (5 часов). Длительность нормотермической машинной перфузии составила 203 минуты (табл. 1).

На 15-й минуте от начала перфузии зафиксировано мочеотделение в количестве 10 мл, суммарно за время перфузии получено 120,0 мл мочи. Выполнен клинический и биохимический анализ мочи (табл. 2).

По окончании перфузии правая почка была признана пригодной для трансплантации и успешно пересажена реципиенту, левая почка пересажена без дополнительной перфузии.

Таблица 1

**Параметры нормотермической перфузии почки *ex vivo***  
**Parameters of normothermic *ex vivo* kidney perfusion**

Временные точки измерения	Кровь донора из пакета (до начала перфузии)	0 мин, начало перфузии	15 мин	45 мин	90 мин	180 мин
Параметры перфузии						
Давление в почечной артерии, мм рт. ст.		60	90	96	134	130
Скорость перфузии, мл/мин		180	400,0	430,0	800,0	800,0
Соотношение давление / скорость перфузии, индекс резистентности		0,33	0,22	0,22	0,16	0,16
Температура перфузии, °С		–	37,0	37,1	37,1	37,0
Диурез, мл		–	10,0	–	30,0	80,0
pH	6,83	6,72	7,22	7,48	7,56	7,99
pO <sub>2</sub> , мм. рт. ст.	153,0	190,0	180,0	197,0	278,0	293,0
pCO <sub>2</sub> , мм. рт. ст.	120,8	34,4	16,8	9,3	9,4	7,0
K <sup>+</sup> , ммоль/л	2,6	3,0	2,9	2,8	3,0	3,3
Na, ммоль/л	153,0	152,0	149,0	151,0	154,0	162,0
BE, ммоль/л	–13,0	–30,0	–21,0	–17,0	–14,0	2,0
Hct, %	<15,0	<15,0	<15,0	<15,0	<15,0	<15,0
Глюкоза, ммоль/л	35,2	10,7	8,3	8,3	9,4	15,0
Мочевина, ммоль/л			2,0			1,7
Креатинин, мкмоль/л			44,0			44,0

**Результат «зего» биопсии правой и левой почек донора**

*Правая почка – 15 клубочков, малокровные, ишемизированы. В канальцах зернистая белковая дистрофия и некроз эпителиоцитов, артериолы без*

*особенностей. Интерстиций без особенностей. Левая почка – 7 клубочков, 1 тотально склерозирован, отдельные клубочки ишемизированы, малокровные. В канальцах зернистая белковая дистрофия и некроз эпителиоцитов, 2 артерии мышечного типа – без особенностей, артериолы – без особенностей, микроочаговый склероз интерстиция.*

*Заключение: острый канальцевый некроз легкой/умеренной степени обеих почек.*

Таблица 2

**Анализ пробы мочи, выделенной почкой в процессе нормотермической перфузии ex vivo**  
**Analysis of a urine sample produced by kidney during ex vivo normothermic perfusion**

Параметры	120-я минута перфузии
Клинический анализ мочи	
Цвет	Светло-желтый
Прозрачность	Полная
Удельный вес	1,018
pH	5,5
Глюкоза, ммоль/л	Не обнаружено
Белок, г/л	0,1
Кетоновые тела, ммоль/л	Не обнаружено
Уробилиноген, ммоль/л	3,4
Лейкоциты, количество/мкл	15,0
Эпителий, в п/зр	0–5
Эритроциты, в п/зр	40,0
Цилиндры, в п/зр	0
Биохимический анализ мочи	
K <sup>+</sup> , ммоль/л	49,0
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	62,0
Альбумин, мг/л	573,72
Креатинин, мкмоль/л	181,0

**Реципиент правого почечного трансплантата** – женщина 52 лет, терминальная стадия ХБП, поликистозная болезнь почек. Заместительная почечная терапия в виде гемодиализа с 2019 г. В листе ожидания с 09.01.2020 г. Трансплантация почки выполнена 10 октября 2023 г. Срок СХК почки до нормотермической перфузии составил 300 минут, после нормотермической перфузии – 132 минуты. После пуска кровотока визуальных признаков реперфузионного синдрома не отмечено, по мочеточнику визуализируется поступление мочи. По данным ультразвукового доплеровского сканирования, выполненного сразу после трансплантации, индекс резистентности RI составил 0,75 (рис. 2).

В 1-е сутки после операции диурез составил 600 мл. В послеоперационном периоде необходимости в проведении гемодиализа не было. На момент выписки на 14-е сутки мочевины крови составила 25,1 ммоль/л, креатинин – 170 мкмоль/л, диурез – 1900 мл в сутки (табл. 3).

**Реципиент левого почечного трансплантата (без перфузии)** – женщина 54 года, терминальная

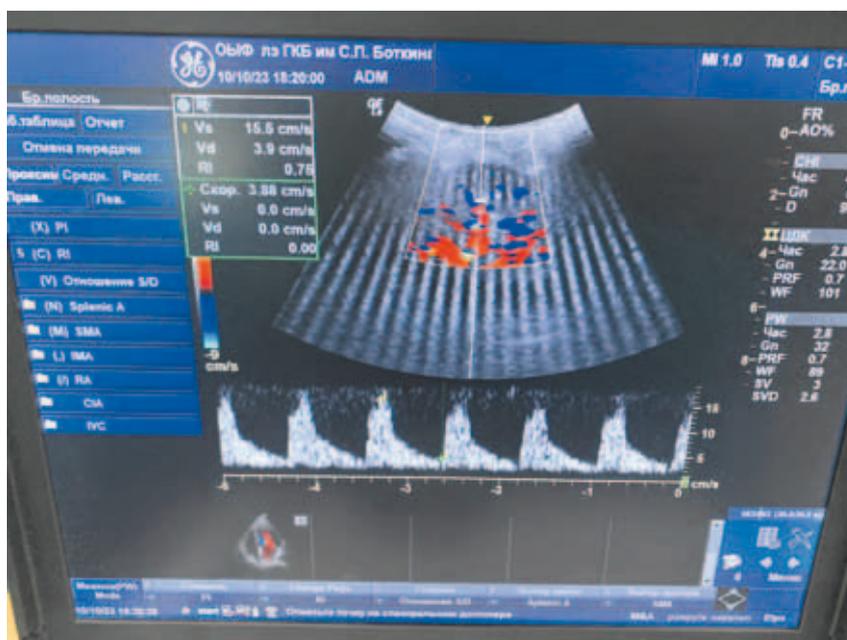


Рис. 2. Ультразвуковое доплеровское сканирование правого почечного трансплантата по завершении трансплантации реципиенту

Fig. 2. Doppler ultrasound of the right kidney graft upon completion of transplantation to the recipient

Таблица 3  
**Характеристики реципиента правой почки**  
**Characteristics of right kidney recipient**

Характеристики	Реципиент правой почки
Пол, муж/жен	Женский
Возраст, лет	52
Диагноз	ХБП 5-й ст., поликистозная болезнь почек
Начало гемодиализа	2019 г.
Количество несовпадений по HLA-A, B, Dq	4
Общее время холодовой ишемии, мин	432,0
Индекс резистентности RI, по завершении операции	0,75
Индекс резистентности RI, 1-е сут	0,8
Индекс резистентности RI, 7-е сут	0,76
Индекс резистентности RI на момент выписки	0,67
Функция трансплантата	Первичная
Число сеансов гемодиализа после трансплантации	0
Мочевина/креатинин, 1-е сут, ммоль/л, мкмоль/л	14,1/530
Мочевина/креатинин, 6-е сут, ммоль/л, мкмоль/л	26,7/300
Мочевина/креатинин на момент выписки, ммоль/л, мкмоль/л	25,1/170
Диурез, 1-е сутки, мл	600
Диурез на момент выписки, мл	1900
Пребывание в стационаре, койко-дней	14

*стадия ХБП, хронический гломерулонефрит, нефросклероз. Заместительная почечная терапия в виде гемодиализа с сентября 2021 г. С 13.05.2022 г. находилась в листе ожидания. Первая трансплантация почки выполнена 18 ноября 2022 г., на 7-е сутки после операции трансплантат удален. Ретрансплантация почки 10 октября 2023 г. Функция трансплантата первичная. В первые сутки после операции креатинин сыворотки крови составил 752 мкмоль/л, мочевина – 20,6 ммоль/л. На момент выписки на 23-и сутки креатинин – 150 мкмоль/л, мочевина – 15,4 ммоль/л, диурез – 1600 мл.*

## ОБСУЖДЕНИЕ

НМП представляет собой смену парадигмы в консервации донорских органов для трансплантации, обладая потенциалом одновременного восстановления органа и возможностью его объективной оценки перед трансплантацией. Мы представили первый случай использования нормотермической перфузии почки в российской клинической практике. Выбор

донора для перфузии донорской почки соответствует имеющейся на сегодня концепции использования нормотермической консервации органов для доноров, имеющих расширенные критерии, и доноров с остановкой кровообращения. В нашем случае возраст донора составлял 65 лет, при этом причиной смерти являлось травматическое повреждение головного мозга, и биохимические показатели функции почек находились в пределах референсных значений. Перфузионный контур, состав перфузионного раствора и протокол перфузии аналогичны таковым, опубликованным в статье авторов экспертного уровня из Великобритании, имеющих наибольший опыт в выполнении данного вида перфузии, M.L. Nicholson, S.A. Hosgood [10]. Указанные авторы представили в 2013 г. результаты первого клинического применения НМП. В период с декабря 2010-го по август 2012 г. 18 почек от доноров с расширенными критериями подверглись НМП. Результаты их последующей трансплантации сравнивали с контрольной группой из 47 реципиентов почек от доноров с расширенными критериями, которые подвергались статической холодовой консервации с марта 2008-го по август 2012 г. в том же центре трансплантации. Группы были сопоставимы по возрасту доноров и реципиентов, времени холодовой ишемии и включали только реципиентов с первой по счету трансплантацией почки. Почечный кровоток постоянно контролировали во время перфузии. Внутрпочечное сопротивление (индекс резистентности – ИР) рассчитывали как среднее артериальное давление / скорость перфузии каждые 5 минут в течение первых 15 минут, затем каждые 15 минут до окончания перфузии. Регистрировали общий диурез. Анализ газов крови использовался для измерения кислотно-щелочного баланса до и после перфузии [10].

Мы начинали перфузию почки с артериального давления 60 мм рт. ст., на протяжении перфузии оно увеличивалось и к моменту окончания перфузии, на 180-й минуте, составило 130 мм рт. ст., при этом скорость перфузии на протяжении процедуры прогрессивно увеличивалась от 180,0 до 800,0 мл. Индекс резистентности за время перфузии снизился практически вдвое, с 0,33 до 0,16. Температура в контуре перфузии была постоянной, на уровне 37 °С.

M.L. Nicholson et al. приводят более умеренные характеристики перфузии. Почки перфузировали при установленном среднем артериальном давлении (52–70 мм рт. ст.). Наблюдались некоторые колебания ИР во время НМП в течение первых 15 минут во всех почках, но в целом авторы отмечают общее снижение ИР на протяжении перфузии и обращают внимание на значимую корреляцию ИР с возрастом донора ( $p = 0,027$ ) и более низким выделением мочи во время НМП ( $p = 0,035$ ).

Аналогичные характеристики перфузии приводят канадские авторы в публикации о результатах первого клинического опыта применения нормотермической перфузии в Северной Америке [11]. Регулируя скорость центробежного насоса, артериальное давление первоначально было установлено на уровне 75 мм рт. ст. и поддерживалось в пределах 65 мм рт. ст. Медиана кровотока в почечной артерии составила 279 мл/мин (диапазон 60–547 мл/мин) в начале перфузии (0 ч) и увеличивалась в течение перфузии (средний поток через 1 час составил 346 мл/мин; диапазон 206–680 мл/мин).

В нашем случае  $pO_2$  на начало НМП находилось на уровне менее 200,0 мм рт. ст., 190,0 мм рт. ст., прогрессивно увеличиваясь на протяжении перфузии, составив к окончанию 293,0 мм рт. ст. Основу перфузата составляла кровь донора органов, транспортировка которой происходила в пакете для забора крови, и анализ ее кислотно-основного состояния соответствует выраженному ацидозу с  $pH = 6,83$ , многократно повышенным уровнем  $pCO_2 = 120,8$  мм рт. ст., значительным дефицитом оснований и чрезвычайно высоким уровнем глюкозы. Все изменения вполне объяснимы анаэробными условиями сохранения донорской крови, и достаточно быстро большинство из них были компенсированы работой насоса и оксигенатора, введением в перфузионный контур раствора натрия гидрокарбоната, калия хлорида для компенсации гипокалиемии, инсулина короткого действия. Вместе с тем обращает на себя внимание сохранение на протяжении практически всей перфузии выраженного дефицита оснований, несмотря на дополнительное введение в контур раствора натрия гидрокарбоната, что мы теоретически связываем с нарушением выделения ионов водорода и реабсорбцией бикарбоната, косвенно указывающими на недостаточную работу перфузируемой почки. Однако данное заключение требует дальнейшего изучения. Выделение мочи отмечено на 15-й минуте перфузии, далее активного поступления не отмечалось, ввиду чего в перфузионный контур был добавлен раствор фуросемида, с хорошим эффектом. В целом, давая оценку показателям перфузии – как гемодинамическим, так и характеризующим гомеостаз, – необходимо заключить, что их регуляция в процессе перфузии требует четкого соблюдения протокола, введение лекарственных препаратов в контур необходимо выполнять через перфузор, чтобы избежать «скачков» того или иного показателя, особенно когда речь идет о продолжительных многочасовых перфузиях. В рассматриваемом клиническом случае продолжительность перфузии составила 203 минуты.

Медиана продолжительности перфузии 13 донорских почек в публикации L.I. Mazilescu et al. составила 171 мин (44–275 мин). Среди показателей перфузии, представленных этими же авторами, обра-

щает на себя внимание высокий уровень кислорода в перфузате, медиана 562 мм рт. ст. Раствор бикарбоната добавляли в перфузат однократно, и уровень pH оставался стабильным на протяжении всей перфузии. В 2 случаях перфузии из 13 диурез не был получен. Авторы отмечают высокую вариабельность диуреза, медиана 16 мл, диапазон 1–104,5 мл в ходе перфузии [11].

Мы не измеряли уровень лактата в перфузате. По данным L.I. Mazilescu et al., уровни лактата в перфузате были постоянными в течение перфузии (медиана лактата в 0 ч составила 11,6 ммоль/л; диапазон 7,9–15,25 ммоль/л, а в конце перфузии – 10,13 ммоль/л; диапазон 3,06–15,6 ммоль/л), из чего мы делаем вывод, что стабильный уровень лактата можно рассматривать как признак удовлетворительной НМП почки, несмотря на то что его уровень достаточно высок. Авторы не обнаружили существенных различий в характеристиках перфузии между трансплантатами с отсроченной и первичной функцией. Почечный кровоток и внутривисцеральная резистентность на исходном уровне (313 мл/ч против 260,  $p = 0,23$ ; 0,25 против 0,31,  $p = 0,41$ ) и в конце перфузии (550 мл/ч против 372,  $p = 0,12$ ; 0,14 против 0,19,  $p = 0,12$ ) были аналогичными в группе, в которой развилась отсроченная функция, и в группе, где функция была первичной. Также pH перфузата, лактат,  $pO_2$ ,  $pCO_2$  и продукция мочи во время перфузии были одинаковыми между 2 группами. Производство мочи во время перфузии не коррелировало с функцией трансплантата и выработкой мочи после трансплантации [11]. Примечательно, что в работе группы L.I. Mazilescu et al. перфузат состоял из декстрана/альбумина (раствор Steen) с эритроцитами, которые широко используются в клинических исследованиях легких и печени *ex vivo* [12,13]. Это приводит к высокому физиологическому онкотическому давлению, и как следствие, выработка мочи во время перфузии минимальная. В будущих исследованиях планируется лучше понять посттрансплантационную функцию почек путем анализа состава мочи, а не ее объема.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наша первая выполненная нормотермическая перфузия донорской почки продемонстрировала безопасность и осуществимость данной технологии. В дальнейшем необходимо разработать дизайн исследования с использованием НМП, нацеленного на оценку возможностей и эффективности данного метода в работе с донорскими почками, полученными в том числе от доноров с внегоспитальной остановкой кровообращения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: the supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Apr; 35 (2): 100585.
2. Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, Bradley JA. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int*. 2015 Aug; 88 (2): 241–249.
3. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002 Nov 15; 74 (9): 1281–1286.
4. Van't Hoff MJH. Etudes de dynamique chimique. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 2010; 3 (10): 333–336.
5. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/reperfusion. *Compr Physiol*. 2016 Dec 6; 7 (1): 113–170.
6. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet*. 2013 Mar 2; 381 (9868): 727–734.
7. Collins MG, Chang SH, Russ GR, McDonald SP. Outcomes of transplantation using kidneys from donors meeting expanded criteria in Australia and New Zealand, 1991 to 2005. *Transplantation*. 2009 Apr 27; 87 (8): 1201–1209.
8. Fraser SM, Rajasundaram R, Aldouri A, Farid S, Morris-Stiff G, Baker R et al. Acceptable outcome after kidney transplantation using «expanded criteria donor» grafts. *Transplantation*. 2010 Jan 15; 89 (1): 88–96.
9. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3 (4): 114–125.
10. Nicholson ML, Hosgood SA. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. *Am J Transplant*. 2013 May; 13 (5): 1246–1252.
11. Mazilescu LI, Urbanellis P, Kim SJ, Goto T, Noguchi Y, Konvalinka A et al. Normothermic Ex Vivo Kidney Perfusion for Human Kidney Transplantation: First North American Results. *Transplantation*. 2022 Sep 1; 106 (9): 1852–1859.
12. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011 Apr 14; 364 (15): 1431–1440.
13. Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J, Kathis JM, Linares I, Selzner N et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: first North American results. *Liver Transpl*. 2016 Nov; 22 (11): 1501–1508.

*Статья поступила в редакцию 28.05.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 28.05.2024*

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-178-183

## ТРАНСЛОКАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У УМЕРШИХ ОРГАННЫХ ДОНОРОВ

О.В. Петкевич<sup>1</sup>, В.М. Мицура<sup>1, 2</sup>, В.Н. Мартинков<sup>1</sup>, Д.Л. Дугин<sup>1</sup>, З.А. Дундаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup> УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** определить распространенность и факторы риска развития бактериальной транслокации (БТ) у эффективных органных доноров (ЭОД) при органых и тканевых заборах в учреждениях здравоохранения. **Материалы и методы.** В исследование включены 62 ЭОД, 44 мужчины (71%) и 18 женщин (29%) в возрасте от 17 до 64 лет. Забор органов был проведен в учреждениях здравоохранения Гомельской области в 2019–2022 гг. Проводилось бактериологическое исследование биопсийного материала, взятого из разных отделов кишечника, мезентериальных лимфатических узлов (МЛУ) и селезенки. Наличие БТ подтверждалось при получении бактериального роста из гомогенизата МЛУ и(или) селезенки при выделении идентичного штамма из просвета кишечника. Оценивались антропометрические характеристики ЭОД, гематологические, биохимические показатели, время нахождения пациента в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). **Результаты.** Признаки бактериальной транслокации выявлены у 22 ЭОД (35,5%; 95% ДИ 24,7–48,0). У 21 пациента (95,5%) получен рост в МЛУ, а у 7 (31,8%) – в биоптате селезенки. ЭОД были разбиты на две группы в зависимости от наличия факта БТ, проведено сравнение основных характеристик. С помощью ROC-анализа определены прогностические значения основных показателей. Факторами риска БТ являются уровень сывороточного натрия на момент забора более 144 ммоль/л (AUC = 0,759), вес более 89 кг (AUC = 0,756), ИМТ более 27,5 (AUC = 0,709), снижение уровня гемоглобина менее 126 г/л (AUC = 0,665), нахождение в ОИТР более 2 суток (AUC = 0,656). **Заключение.** Среди эффективных органных доноров бактериальная транслокация определяется с частотой 35,5% и сопровождается проникновением бактерий и дрожжеподобных грибов в МЛУ и селезенку. Наличие бактериальной транслокации ассоциируется с избыточной массой тела, гипернатриемией, длительностью нахождения в условиях ОИТР, а также со снижением уровня гемоглобина на момент трансплантации. Данные факторы необходимо учитывать при медицинском сопровождении органного донора со смертью головного мозга (кондиционировании органных доноров).

*Ключевые слова:* умерший органный донор, бактериальная транслокация, трансплантация органов, трансплантационная координация.

## BACTERIAL TRANSLOCATION IN DECEASED ORGAN DONORS

O.V. Petkevich<sup>1</sup>, V.M. Mitsura<sup>1, 2</sup>, V.N. Martinkov<sup>1</sup>, D.L. Dugin<sup>1</sup>, Z.A. Dundarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to ascertain the prevalence and risk factors for bacterial translocation (BT) in brain-dead donors (BDDs) during organ and tissue retrieval in health care facilities. **Materials and methods.** The study included 62 BDDs, featuring 44 males (71%) and 18 females (29%), aged 17 to 64 years. Organ was retrieved in health-care institutions located in Gomel Oblast in 2019–2022. Bacteriological examination of biopsy material taken from different parts of the intestine, mesenteric lymph nodes (MLNs) and spleen was carried out. The presence of BT was validated when bacterial growth was obtained from homogenized MLNs and(or) spleen by isolating an identical strain from the intestinal lumen. The anthropometric characteristics of BDDs, hematologic, biochemical parameters, and the length of stay in the intensive care unit (ICU) were assessed. **Results.** Evidence of bacterial translocation was detected in 22 BDDs (35.5%, 95% CI 24.7–48.0). Growth in MLNs and in spleen biopsies was

**Для корреспонденции:** Петкевич Олег Владимирович. Адрес: Республика Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, 290. Тел.: +375 232 530830 (факс); +375296587154 (моб.). E-mail: tcgomel@gmail.com

**Corresponding author:** Oleg Petkevich. Address: 290, Ilyicha str., Gomel, 246040, Republic of Belarus. Phone: +375 232 530830 (fax); +375296587154 (mob.). E-mail: tcgomel@gmail.com

noted in 21 (95.5%) and 7 (31.8%) patients, respectively. The BDDs were categorized into two groups depending on the presence of BT, and the main characteristics were compared. ROC analysis was used to determine the prognostic significance of the main parameters. Risk factors for BT were serum sodium level  $>144$  mmol/L (AUC = 0.759) at the time of retrieval, weight  $>89$  kg (AUC = 0.756), BMI  $>27.5$  (AUC = 0.709), decreased hemoglobin  $<126$  g/L (AUC = 0.665), and ICU stay  $>2$  days (AUC = 0.656). **Conclusion.** Bacterial translocation is found in 35.5% of BDD cases, and it is accompanied by penetration of bacteria and yeast-like fungi into the MLNs and spleen. Bacterial translocation is linked to excess body weight, hypernatremia, prolonged ICU stay, and decreased hemoglobin levels at the time of retrieval. These factors should be taken into account in the medical management of brain-dead donors (organ donor conditioning).

*Keywords: deceased organ donor, bacterial translocation, organ transplantation, transplantation coordination.*

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительную эволюцию терапевтических методик, трансплантация органов остается единственным методом радикального лечения терминальных стадий заболеваний внутренних органов и остается единственным выходом тогда, когда ресурсы консервативной терапии исчерпаны [1–3]. В связи с постоянным ростом количества пациентов, состоящих в листе ожидания на трансплантацию органов, сокращением количества эффективных доноров возникает дефицит донорских органов и возрастает потребность в расширении критериев отбора эффективных доноров. В сложившейся ситуации прослеживается тенденция к повышению возраста эффективного органного донора (ЭОД), увеличению длительности нахождения донора в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), более вольной трактовке нарушений многих гомеокинетических констант, в том числе уровня сывороточного натрия, гипергликемии, сдвига кислотно-основного равновесия, рассмотрение к органному донорству пациентов с санированными инфекционными очагами [4–6].

Смерть головного мозга запускает многочисленные патологические процессы, которые непосредственно влияют как на количество, так и на качество органов, доступных для трансплантации. В случае расширения критериев годности потенциально-го органного донора для эксплантации, удлинения пребывания пациента в условиях отделений с высокоагрессивным, инвазивным медицинским сопровождением, для полной оптимизации пула донорских органов необходимо более полное понимание основы патофизиологии дисфункций органов, связанных с трансплантацией [5]. При трансплантации почки и печени реципиенты, аллографты для пересадки которым были извлечены у умерших доноров с бьющимся сердцем, имеют значительно более высокий уровень послетрансплантационных осложнений в виде острых реакций отторжения или хронической дисфункции трансплантата по сравнению с реципиентами органов, полученных от живых доноров, что

приводит к худшему результату трансплантации в целом [6]. Ухудшение результативности трансплантологической помощи нельзя относить только лишь на различия в антигенном составе пар «донор–реципиент». Имеются публикации, указывающие на то, что мощность иммунного ответа в большей степени коррелирует с уровнем повреждения донорского органа, а не со степенью различия в HLA антигенах донора и реципиента [7].

Одним из цитотоксических факторов, приводящих к повреждению потенциального донорского органа, является бактериальная эндотоксемия, развивающаяся и прогрессирующая ввиду повышения проницаемости кишечной стенки. Бактериальная транслокация, по данным разных источников, может встречаться до 30–40% у пациентов в критических состояниях, что напрямую коррелирует с увеличением маркеров воспаления наряду со снижением активности факторов свертывания крови. Антигенпрезентирующие Т-лимфоциты реагируют на маркеры воспаления, запуская цитотоксические реакции, приводящие к поражению и дисфункции органа [8–11].

Основываясь на вышесказанном, можно утверждать, что БТ не является редким состоянием у потенциальных органных доноров. Остаются неизвестными точные механизмы и факторы, коррелирующие с риском развития БТ у эффективных органных доноров. Выявление этих факторов, организация работы по их устранению может привести к снижению частоты повреждения донорских органов, и соответственно, повлиять на результаты трансплантаций [6–8].

**Цель:** определить распространенность и факторы риска развития БТ у ЭОД при органных и тканевых заборах в учреждениях здравоохранения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерием включения ЭОД в данное когортное наблюдательное исследование являлся забор солидного органа у пациента после констатации смерти

головного мозга по установленной законодательством методике. Забор органов был проведен в учреждениях здравоохранения Гомельской области в 2019–2022 гг. Критерием исключения являлась невозможность взятия биопсийного материала ввиду отсутствия доступа к брюшной полости на момент забора (монозабор сердца без лапаротомии, забор легких либо комплекса «сердце–легкие» без лапаротомии, забор сосудистых аллографтов и др.). Проведение исследования одобрено комитетом по этике Гомельского государственного медицинского университета.

В исследование включены 62 ЭОД, 44 мужчины (71%) и 18 женщин (29%) в возрасте от 17 до 64 лет. Причинами смерти головного мозга являлись: поражения мозга травматического характера (открытые и закрытые) – 19 случаев (30,6%) и поражения головного мозга нетравматического характера – 43 случая (69,4%), из них 36 случаев (58,1%) внутричерепных кровоизлияний и 7 случаев (11,3%) атеротромботических нарушений мозгового кровообращения.

Все ЭОД наблюдались в ОИТР, где получали энтеральную поддержку:

- энтеральное питание согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь – 16 человек (25,8%);
- стандартизированное энтеральное питание («Энтеролин» 1 ккал/мл из расчета 20 мл/кг/сут, согласно национальным клиническим рекомендациям по интенсивной терапии пациентов с церебральной недостаточностью) – 19 человек (30,6%);
- стандартизированное энтеральное питание «Энтеролин» с непрерывной дотацией энтеральными помпами и лекарственной поддержкой (прокинетики, эубиотики, антациды) в терапевтических дозировках – 27 человек (43,6%).

Оценивались антропометрические характеристики ЭОД, основные гематологические, биохимические показатели, время нахождения пациента в ОИТР.

Характеристика ЭОД на момент проведения трансплантации приведена в табл. 1.

Проводилось бактериологическое исследование биопсийного материала, взятого из разных отделов кишечника, мезентериальных лимфатических узлов (МЛУ) и селезенки. Наличие БТ подтверждалось при получении бактериального роста из гомогенизата МЛУ и(или) селезенки при выделении идентичного штамма из просвета кишечника.

Статистическая обработка и анализ данных были выполнены в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows v. 26 (США). Количественные данные в таблицах представлены как  $M \pm SD$ . Для сравнения количественных показателей в двух независимых

Таблица 1

**Характеристика ЭОД на момент трансплантации**  
**Characteristics of BDDs at the time of retrieval**

Показатель	$M \pm SD$
Возраст, лет	46,8 ± 10,7
Рост, см	174,4 ± 6,7
Вес, кг	80,9 ± 10,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,6 ± 3,5
Нахождение в ОИТР, сут	3,7 ± 2,3
Гемоглобин, г/л	139,7 ± 16,1
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,19 ± 0,79
Гематокрит, л/л	0,42 ± 0,04
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	274,0 ± 72,5
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	11,4 ± 3,5
Мочевина, ммоль/л	5,9 ± 1,3
Креатинин, мкмоль/л	76,7 ± 21,0
pH	7,39 ± 0,03
Лактат, ммоль/л	1,28 ± 0,51
Na, ммоль/л	146,0 ± 8,6
K, ммоль/л	4,23 ± 0,44

группах использовали U-критерий Манна–Уитни. Прогностическую значимость различных показателей оценивали с помощью модуля ROC-анализа программы MedCalc v. 19.4.1. Оценивалась площадь под кривой (AUC) с ее 95% доверительным интервалом (95% ДИ), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) показателей при найденной точке разделения (cut-off). Статистически значимыми различия считались при уровнях значимости  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Признаки бактериальной транслокации выявлены у 22 ЭОД (35,5%; 95% ДИ 24,7–48,0). При этом у 21 пациента (95,5%) выявлены представители кишечной микрофлоры в МЛУ, а у 7 (31,8%) – в биоптате селезенки. Выявлялись в различных сочетаниях *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, клостридии, *Staphylococcus haemolyticus*, а также дрожжевые грибки *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae*.

ЭОД были разбиты на две группы в зависимости от наличия факта БТ, проведено сравнение основных характеристик в данных группах (табл. 2).

Для определения прогностической ценности показателей, для которых установлены уровни значимости различий  $p < 0,1$  в группах, и установления их граничных значений использован ROC-анализ. Результаты в порядке убывания AUC представлены в табл. 3 и на рис. 1 и 2.

Таблица 2

**Сравнение характеристик ЭОД в зависимости от наличия бактериальной транслокации**  
**Comparison of the characteristics of BDDs by the presence of bacterial translocation**

Показатель	Группа 1 (БТ), n = 22	Группа 2 (без БТ), n = 40	p
Возраст, лет	48,0 ± 10,1	46,4 ± 11,2	0,802
Рост, см	175,0 ± 6,4	173,7 ± 6,9	0,338
Вес, кг	87,5 ± 10,8	77,0 ± 6,9	<b>0,0007</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,8 ± 3,6	26,1 ± 3,2	<b>0,071</b>
Нахождение в ОИТР, сут	4,0 ± 2,7	2,5 ± 1,9	<b>0,044</b>
Гемоглобин, г/л	130,5 ± 16,4	142,0 ± 15,3	<b>0,033</b>
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,51 ± 0,80	4,05 ± 0,78	0,216
Гематокрит, л/л	0,41 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,844
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	250,0 ± 74,9	278,5 ± 71,2	0,353
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	12,0 ± 3,5	11,0 ± 3,5	0,269
Мочевина, ммоль/л	5,8 ± 4,3	5,7 ± 1,3	0,901
Креатинин, мкмоль/л	82,5 ± 21,8	72,0 ± 20,8	0,594
pH	7,38 ± 0,03	7,39 ± 0,03	0,901
Лактат, ммоль/л	1,25 ± 0,54	1,15 ± 0,48	0,765
Na, ммоль/л	152,5 ± 7,4	143,0 ± 8,1	<b>0,0006</b>
K, ммоль/л	4,20 ± 0,46	4,20 ± 0,42	0,594

Таблица 3

**Прогностическая значимость лабораторных и клинических показателей (в порядке убывания AUC)**  
**Prognostic significance of laboratory and clinical parameters (in descending order of AUC)**

Показатель	AUC; 95% ДИ	Cut-off	Se, %	Sp, %
Na, ммоль/л	0,759; 0,633–0,858	>148	81,8	75,0
Вес, кг	0,756; 0,631–0,856	>89	50,0	87,5
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	0,709; 0,579–0,817	>27,5	68,2	72,5
Hb, г/л	0,665; 0,534–0,780	≤126	45,5	87,5
Нахождение в ОИТР, сут	0,656; 0,524–0,772	>2	72,7	50,0

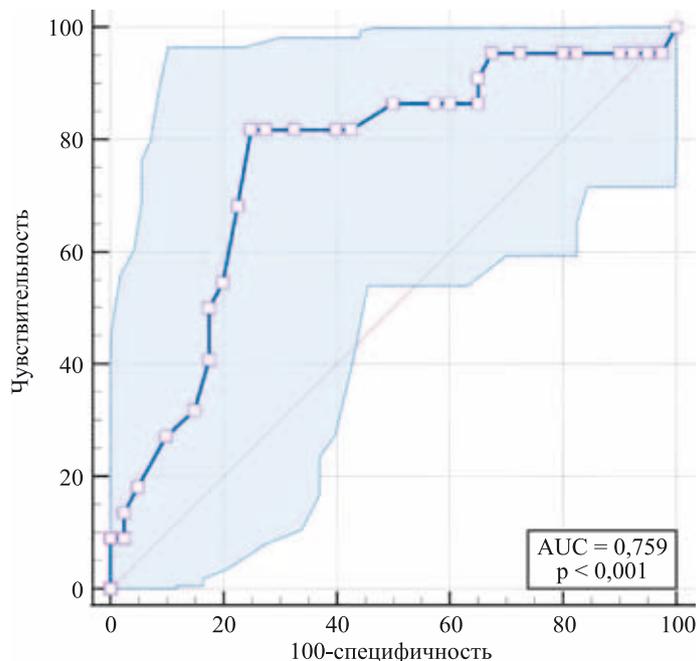


Рис. 1. Прогностическое значение уровня натрия сыворотки крови на момент забора органов для наличия БТ у ЭОД

Fig. 1. Prognostic significance of serum sodium levels at the time of retrieval for the presence of BT in BDDs

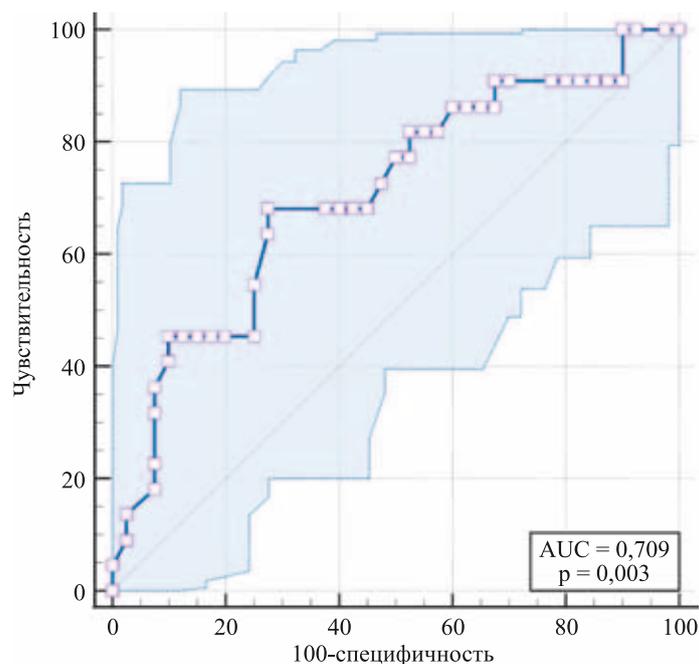


Рис. 2. Прогностическое значение индекса массы тела на момент забора органов для наличия БТ у ЭОД

Fig. 2. Prognostic significance of serum sodium levels at the time of organ retrieval for the presence of BT in BDDs

## ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что наиболее значимым фактором в развитии транслокации кишечной микрофлоры у ЭОД являлся уровень натрия в сыворотке крови на момент эксплантации выше 148 ммоль/л и вес ЭОД выше 89 кг (ИМТ >27,5). Кроме того, факторами риска БТ можно считать уровень гемоглобина 126 г/л и ниже, нахождение в ОИТР более 2 суток. Учитывая, что вес и индекс массы тела обладают примерно одинаковой прогностической значимостью, мы считаем, что лучше использовать ИМТ как более объективный показатель, так как он учитывает и рост пациентов.

Наши данные совпадают с данными литературы, где гипернатриемия и избыточная масса тела у ЭОД указывались в качестве факторов, повышающих проницаемость кишечной стенки [8, 9]. Полученные данные следует учитывать при медицинском сопровождении потенциальных органных доноров перед забором органов, так как БТ может сопровождаться эндотоксинемией и приводить к поражению донорских аллографтов, соответственно ухудшая прогноз их нормального функционирования после проведенной трансплантации [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди эффективных органных доноров бактериальная транслокация определяется с частотой 35,5% и сопровождается проникновением бактерий и дрожжеподобных грибов в мезентериальные лимфатические узлы и селезенку. Наличие бактериальной

транслокации ассоциируется с избыточной массой тела, гипернатриемией, длительностью нахождения в условиях ОИТР, а также со снижением уровня гемоглобина на момент эксплантации. Полученные данные необходимо учитывать при медицинском сопровождении потенциальных органных доноров перед эксплантацией, так как БТ может способствовать нарушению функции аллографтов и влиять на результаты пересадок органов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Резник ОН, Резник АО. Социальные основы диалога о посмертном донорстве органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 174–180. Reznik ON, Reznik AO. Social bases for the dialogue on deceased organ donation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 174–180. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-174-180>.
2. Салимов УР, Щерба АЕ, Руммо ОО. Бактериальные осложнения после трансплантации печени. Перспективы дальнейших исследований. *Трансплантология*. 2023; 15 (2): 238–250. Salimov UR, Shcherba AE, Rummo OO. Bacterial complications after liver transplantation. Promising directions for further research. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplan-*

- tation. 2023; 15 (2): 238–250. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-238-250>.
3. Шабунин АВ, Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Велиев ЕИ, Минина МГ, Дроздов ПА и др. Комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 8–14. *Shabunin AV, Loran OB, Pushkar DYu, Veliev EI, Minina MG, Drozdov PA et al.* Integrated strategy for preventing delayed renal graft function. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 8–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-8-14>.
  4. Кузьмин ДО, Мануковский ВА, Багненко СФ, Резник ОН, Ананьев АН, Воробьева ОА и др. Применение поликлональных антител у доноров со смертью мозга при пересадке почек. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (4): 124–134. *Kuzmin DO, Manukovsky VA, Bagnenko SF, Reznik ON, Ananiev AN, Vorobyeva OA et al.* Use of polyclonal antibodies in brain-dead donors in kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (4): 124–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-124-134>.
  5. Bera KD, Shah A, English MR, Harvey D, Ploeg RJ. Optimisation of the organ donor and effects on transplanted organs: a narrative review on current practice and future directions. *Anaesthesia*. 2020 Sep; 75 (9): 1191–1204. <https://doi.org/10.1111/anae.15037>.
  6. Тюрин ЕО, Якубцевич РЭ. Современный взгляд на кондиционирование доноров со смертью головного мозга. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022; 20 (5): 485–493. *Tsiuryun YO, Yakubtsevich RE.* Modern view on the donor management of brain-dead donors. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022; 20 (5): 485–493. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-5-485-493>.
  7. Zirpe K, Gurav S. Brain Death and Management of Potential Organ Donor: An Indian Perspective. *Indian J Crit Care Med*. 2019 Jun; 23 (Suppl 2): S151–S156. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23194. PMID: 31485125; PMCID: PMC6707496.
  8. Kane TD, Johnson SR, Alexander JW, Craycraft TK. Bacterial translocation in organ donors: clinical observations and potential risk factors. *Clin Transplant*. 1997; 11 (4): 271–274.
  9. Uçar Bİ, Uçar GI. Intestinal Barrier Dysfunction, Bacterial Translocation and Inflammation: Deathly Triad in Sepsis. *Infections and Sepsis Development*. 2021 Oct 27; 303–328. doi: 10.5772/intechopen.99554.
  10. Moharem HA, Fetouh FA, Darwish HM, Ghaith D, Elayashy M, Hussein A et al. Effects of bacterial translocation on hemodynamic and coagulation parameters during living-donor liver transplant. *BMC Anesthesiol*. 2018 Apr 25; 18 (1): 46. doi: 10.1186/s12871-018-0507-7. PMID: 29699477; PMCID: PMC5921288.
  11. Rodríguez-Laiz GP, Zapater P, Melgar P, Alcázar C, Franco M, Giménez P et al. Liver Transplantation Group. Bacterial DNA translocation contributes to systemic inflammation and to minor changes in the clinical outcome of liver transplantation. *Sci Rep*. 2019 Jan 29; 9 (1): 835. doi: 10.1038/s41598-018-36904-0. PMID: 30696924; PMCID: PMC6351615.
  12. Carron C, Pais de Barros JP, Gaiffe E, Deckert V, Adad-Rezig H, Roubiou C et al. End-Stage Renal Disease-Associated Gut Bacterial Translocation: Evolution and Impact on Chronic Inflammation and Acute Rejection After Renal Transplantation. *Front Immunol*. 2019 Aug 16; 10: 1630. doi: 10.3389/fimmu.2019.01630.

Статья поступила в редакцию 04.04.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 04.04.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-184-188

## ПРОДВИЖЕНИЕ ИДЕИ ДОНОРСТВА ОРГАНОВ В РОССИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Г.Н. Комкова<sup>1</sup>, Е.Н. Тогузаяева<sup>1</sup>, А.В. Басова<sup>1, 2</sup>, М.С. Карамышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», Саратов, Российская Федерация

Трансплантация способствует сохранению жизни пациентов с терминальными заболеваниями различных солидных органов: печени, сердца, легких, почки. **Цель:** изучить подходы к продвижению идеи донорства органов в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Научные работы отечественных ученых по исследуемой проблеме. В качестве методологической основы исследования были применены общие, частно- и общенаучные методы теоретического анализа. **Результаты.** Проведена оценка использования возможностей правомерного продвижения идеи донорства. **Заключение.** Современные способы и методы продвижения идеи донорства органов будут способствовать внедрению в общественное сознание важности донорства для трансплантации.

*Ключевые слова:* трансплантация органов, посмертное донорство, донор.

## PROMOTING ORGAN DONATION IN RUSSIA: PROBLEMS AND PROSPECTS

G.N. Komkova<sup>1</sup>, E.N. Toguzayeva<sup>1</sup>, A.V. Basova<sup>1, 2</sup>, M.S. Karamysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saratov State University, Saratov, Russian Federation

<sup>2</sup> Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Transplantation helps to save the lives of patients with end-stage diseases of the liver, heart, lungs, and kidney. **Objective:** to study the strategies for advancing the idea of organ donation in the Russian Federation. **Materials and methods.** Scholarly publications by Russian researchers on the issue at hand. The study's methodology was based on application of general and specific scientific methods of theoretical analysis. **Results.** An assessment of how opportunities were used to legitimately promote the idea of donation was conducted. **Conclusion.** Modern ways and methods of promoting the idea of organ donation will help to introduce into public attention the importance of organ donation for transplantation.

*Keywords:* organ transplantation, deceased donation, donor.

### ВВЕДЕНИЕ

Продвижение идеи донорства стало неотъемлемой частью развития программ трансплантации солидных органов в России [1]. Наблюдается устойчивый рост выполняемых из года в год операций (3057 трансплантаций органов в 2023 году) [2]. Открытие новых центров и программ трансплантации органов в субъектах РФ способствует увеличению трансплантационной активности центров и приросту числа пациентов в листах ожидания, обеспечивая

доступность высокотехнологичной медицинской помощи населению [2].

Рост числа трансплантационных центров, профессиональная подготовка врачей различных специальностей и ведение активной просветительской деятельности в области трансплантации и донорства органов – эти процессы неизбежно способствуют формированию положительного мнения населения о данном виде медицинской помощи, помогают внутреннему принятию возможностей трансплантации,

**Для корреспонденции:** Басова Алла Викторовна. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. Тел. (8452) 67-76-20. E-mail: allsar@rambler.ru

**Corresponding author:** Alla Basova. Address: 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation. Phone: (8452) 67-76-20. E-mail: allsar@rambler.ru

пониманию ее социальной необходимости и роли в современном здравоохранении [1].

**Цель:** изучить подходы к продвижению идеи донорства органов в Российской Федерации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ отечественных научных публикаций по вопросам продвижения идеи донорства органов. На основе общетеоретических (анализ, синтез, сравнение, обобщение), общенаучных (сравнительно-правовой) и частнонаучных (конкретизация, сравнительное правоведение) методов проведен анализ отечественных научных публикаций по вопросам продвижения идеи донорства органов в России и других странах с учетом действующей правовой и социальной действительности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед государством и обществом стоит важная задача – внедрение в общественное сознание представления о важности, гуманности и значимости донорства органов. Идея решения проблемы дефицита органов с помощью развития прижизненного донорства и его популяризации требует большего обсуждения. Как отмечают Р.Р. Рустамов и С.Х. Тураева, первоочередная «цель любой пропаганды – формирование общественного мнения и жизненной позиции в интересах конкретного субъекта» [3]. В зависимости от характера данной цели пропаганду можно разделить на два вида: конструктивная (объединение граждан вокруг общепризнанных ценностей) и деструктивная (формирование антигуманистических убеждений у граждан) [3].

По способам распространения знаний и по формированию убеждений формы продвижения идеи донорства можно разделить на три вида: устные (живое общение, выступление по радио, телевидению), печатные (публикации в СМИ), виртуальные (интернет-порталы, интернет-сайты, социальные сети).

Устная форма, например лекция-беседа, встреча с врачами и т. д., предполагает личное общение, более гибкое воздействие на аудиторию в зависимости от ее настроения и готовности принять эту идею. Распространение информации через печатные СМИ в большей степени воздействует на максимально большую аудиторию, но в основном на старшее и среднее поколение. В устной форме могут быть использованы возможности создания тематических теле- и радиопередач с участием общественных деятелей, артистов, спортсменов и т. д., создание документальных и игровых фильмов, где продвигалась бы данная важная тема. В социальных сетях продвижение идеи донорства возможно через блогеров, в том числе тех, кто ведет стримы о здоровом образе жизни, но не только, поскольку блогер – лидер общественного мнения, его аудитория – это его подписчики, число

которых может исчисляться сотнями тысяч и миллионами, и это больше молодежь и среднее поколение. Распространение идеи донорства органов в многообразных формах преследует разные цели. Так, например, донесение информации в устной форме в большей степени направлено на личное общение, снятие страха, внутреннего табу на обсуждение этой темы. Использование СМИ направлено на то, чтобы показать социальную значимость этой темы максимально большому количеству людей. Продвижение идеи донорства органов через социальные сети и блогеров стимулирует востребованность этой темы. Обобщая вышесказанное, следует сделать вывод о том, что устные беседы делают эту тему обсуждаемой, СМИ – общественно значимой и социально поощряемой, а блогеры – отвечающей моде.

Кроме того, роль средств массовой информации в популяризации донорства нельзя недооценивать. Эффективные информационные проекты, вдохновляющие реальные истории пациентов различного возраста, получивших вторую жизнь благодаря трансплантации, способны изменить представления общества об этой уже неотъемлемой части современной медицины. Социальные сети выступают мощным инструментом в этой сфере, позволяя достигать до значительного количества пользователей и создать активное сообщество сторонников донорства.

В соответствии со ст. 8 Закона Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и(или) тканей человека» в отношении посмертного донорства органов действует презумпция согласия граждан на их изъятие [4]. Несмотря на это, родственники умершего пациента часто запрещают вскрытие и посмертное донорство из-за личных и религиозных убеждений.

Так, например, согласно данным, приведенным в исследовании А.В. Решетникова в Приволжском координационном центре органного и тканевого донорства, у родственников возможных доноров просили разрешения на изъятие органов для трансплантации. Беседы осуществлялись с целью профилактики последующих конфликтных ситуаций. Из 124 человек только 79 выразили согласие, что составляет 63,7% от числа опрошенных, а 45 человек (36,3% соответственно) выразили отказ на изъятие органов у родственников [5]. Если учесть, что один донор может спасти примерно семь жизней, то отказ от изъятия органов у 45 потенциальных доноров привел к тому, что 315 тяжелобольных пациентов не получили бы трансплантационную помощь. В заключение А.В. Решетников сделал вывод, что «важнейшим фактором, способным повлиять на отношение населения к органному донорству, является уровень информирования о гуманности трансплантологии и значимости данной отрасли медицины в деле спасения жизней» [5].

В своей статье профессор О.Н. Резник описал этапы продвижения «концепции социологии посмертного донорства»: 1) проведение социологических исследований на фокус-группах (студенты-медики, врачи разных специальностей, специалисты, участвующие в донорских программах); 2) разработка информационно-образовательных материалов единого образца; 3) трансляция знаний о посмертном донорстве как о форме социального взаимодействия [6].

Исследование духовно-нравственных и традиционных религиозных установок граждан свидетельствует о некоторых факторах в российском обществе, сдерживающих донорскую активность граждан. Так, выявлена фрагментарность правового регулирования информирования о важности донорства органов посредством социальной рекламы.

В России среди традиционных религий, которых придерживаются верующие российские граждане, наибольшее распространение имеют православное христианство и ислам, поэтому важно изучить их отношение к донорству органов.

Некоторые исследования на эту тему уже представлены в научной литературе. Например, по данным А.В. Кочеткова и С.Д. Зудина, в городской больнице Нижегородской области был проведен анкетный опрос на тему отношения к развитию программ посмертного органного донорства. В опросе приняли участие 130 пациентов, из которых 75,4% считают себя верующими, характерно, что именно среди них доля выразивших готовность к подписанию согласия на посмертное органное донорство была значимо ниже, чем у остальных респондентов [8].

Согласно результатам исследования «Готовность и отношение к видам донорства среди молодежи» (массовый опрос в г. Казани, 2023), 70% опрошенных молодых людей положительно относятся к донорству, при этом личную готовность стать донором подтвердили только 53% [9].

Данные религии оказывают значительное влияние на формирование традиционных ценностей, общих для верующих и неверующих граждан, поэтому включение духовенства в просветительскую работу с населением относительно значимости донорства органов – важная составляющая мер просветительского характера [7].

Очевидно, что для повышения осведомленности о донорстве органов и его механизмах необходимо применять комплексный подход к продвижению этой идеи. Важным элементом является проведение образовательных кампаний в учебных заведениях, где студенты получают базовые знания о трансплантации органов и значении донорства для общества. Включение специальных курсов в учебный процесс и проведение различных мероприятий позволит сформировать у молодежи положительное отношение к донорству как индивидуально приемлемому и соци-

ально поощряемому поведению, направленному на сохранение здоровья, активного долголетия и проявление человеческой солидарности.

Наконец, необходимо развивать специализированные учреждения и программы, которые предлагают поддержку и консультации как потенциальным донорам, так и их родственникам. Прозрачность процесса, обеспечение правовой защищенности и новые технологии в области индивидуального донорства будут способствовать росту доверия общества к нему и увеличению числа спасенных жизней.

Анализ научной литературы выявил перспективное направление развития информирования населения о важности и необходимости донорства органов: организация и реализация мероприятий: образовательных и информационных, направленных на формирование среди широкой аудитории представления о донорстве органов.

В рамках данного направления следует выделить реализацию специальных программ, представляющих собой комплекс мероприятий, целью которых является просветительская миссия, направленная на предоставление как можно большему числу людей наиболее полной и достоверной информации о донорстве и трансплантации.

Просветительские проекты должны стать важнейшей составляющей работы по развитию трансплантационных программ. Цель их реализации в распространении более точных знаний о трансплантологии, пациентах и заболеваниях, когда пересадка органов становится единственной надеждой на выживание; разрушении мифов о донорстве и популяризации посмертного донорства [1].

Во многих зарубежных странах – Бразилии, Италии, Испании, Японии, Сингапуре, Германии, Франции – постоянно осуществляется социальная реклама донорства органов, особенно среди молодежи. Производится печатная наглядная продукция, которая размещается в общественных местах и в образовательных организациях. Примером могут служить плакаты с призывами к донорству «Подари жизнь», «Спаси семь жизней», «Стань героем. Будь донором органов» [10].

В Казани в 2024 году прошла Всероссийская выставка социальной рекламы на тему донорства органов «Реальная сила – внутри тебя» для привлечения внимания общества к пациентам, ожидающим пересадку органа [11].

На официальном портале Министерства здравоохранения Российской Федерации о донорстве костного мозга и органов в целях трансплантации в разделе «Донорство органов в целях трансплантации» можно задать интересующие вопросы, ознакомиться с актуальными новостями и историями пациентов [1].

На информационном ресурсе «Национальная ассоциация в области донорства и трансплантологии»

<https://nadit.ru/> представлена социальная реклама в форме мультипликационных мини-роликов о важности органного донорства под названием «Жизнь – лучший подарок», «Спасибо, донор!», «Уходя, я дарю тебе жизнь», «Трансплантация? Я – за!», а также реальные истории о людях, которые после внезапной смерти стали донорами и спасли другие жизни [12].

Стоит обратить внимание на деятельность некоммерческих организаций: благотворительный фонд «Жизнь как чудо» поддерживает детей, ожидающих и перенесших трансплантацию печени; благотворительная организация «Своя атмосфера» помогает нуждающимся в пересадке легких; общественная организация «НЕФРО-ЛИГА» объединяет пациентов с заболеваниями почек, находящихся на лечении в диализных центрах и проходящих реабилитацию (восстанавливающихся) после трансплантации, а также их родственников; объединение «RusTransplant» содержит различную информацию для пациентов и специалистов в области трансплантации; сообщество «TransplantSportRus» организует спортивные мероприятия (футбольные турниры, чемпионаты по плаванию, марафоны) для реципиентов органов и пациентов, находящихся в листе ожидания [10].

НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – флагман в области трансплантологии – силами руководства и сотрудников проводит пресс-конференции, просветительские лекции, общественные акции по вопросам трансплантации и донорства органов. Центр принимает активное участие в организации Всероссийской акции «День донора» в регионах Российской Федерации, проведении Всероссийских трансплантационных игр для людей с пересаженными органами. Совместно с Фондом «Жизнь как чудо» были разработаны онлайн-ресурсы: «Пропечень.рф» и «100 вопросов трансплантологу» (ответы на вопросы в рамках проекта транслировались в московском метро) [1].

Демонстрация успехов медицины служит подтверждением того, что донорство не только спасает жизни и возвращает здоровье, позволяя людям расти, работать, рожать детей и радоваться жизни, но и позволяет обычным гражданам проникнуться важной социальной проблемой людей с заболеваниями жизненно важных органов в терминальной стадии, когда единственным шансом на спасение остается трансплантация. Благодаря публикациям историй пациентов в средствах массовой информации, специализированным фотовыставкам в парках Москвы и на территории НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и другим подобным мероприятиям российские граждане узнают о возможностях современной медицины в области трансплантации и донорства органов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продвижение идеи донорства органов – сложнейшая, но крайне необходимая просветительская

работа, включающая целенаправленную и систематическую деятельность общественных организаций по распространению научных взглядов и формированию духовно-нравственных позиций, основанных на понимании важности донорства. Деликатность темы соотносится с ее высокогуманными целями.

Формирование «грамотной социальной рекламы» на тему донорства органов – надежный инструмент для укрепления положительного общественного мнения по данному вопросу в Российской Федерации» [10].

Проведенный анализ позволил сделать вывод о целесообразности усиления существующих образовательных и информационных мероприятий, направленных на формирование среди широкой аудитории более глубокого представления об органном донорстве, а создание новых площадок и проектов, транслирующих важность данной проблемы, обеспечит рост позитивного принятия идеи донорства органов среди населения России.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24–28–00386 Пропаганда в российском праве: трансформационные и институциональные изменения, <https://rscf.ru/project/24-28-00386/>.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ресурс поддержки: как информирование общества о донорстве органов спасает жизни [Internet]. Resurs podderzhki: kak informirovanie obshchestva o donorstve organov spasayet zhizni [Internet]. <https://donorstvo.org/articles/133>.
2. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 8–31. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
3. Рустамов РР, Тураева СХ. Виды пропаганды, ее цели и задачи. *Вестник науки*. 2020; 5 (11): 58–62. Rustamov RR, Turaeva SH. Types of propaganda, its goals and objectives. *Bulletin of Science*. 2020; 5 (11): 58–62.
4. КонсультантПлюс [Internet]. Закон Российской Федерации от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и(или) тканей человека» (ред. от 1.05.2022). Konsul'tantPljus [Internet]. Zakon Rossiyskoy Federatsii ot 22.12.1992 № 4180-1 «O transplantatsii organov

- i(ili) tkaney cheloveka» (red. ot 1.05.2022). [cited 2024 March 14]. Available from: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_4692/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4692/).
5. Решетников АВ, Романов СВ, Абаева ОП., Смирнова ГЮ. Отношение россиян к посмертному донорству (на примере региона). *Социологические исследования*. 2019; 4: 70–76. Reshetnikov AV, Romanov SV, Abaeva OP, Smirnova GYu. The attitude of Russians to posthumous donation (on the example of the region). *Sociological research*. 2019; 4: 70–76. doi 10.31857/S013216250004587-8.
  6. Резник ОН, Резник АО. Социальные основы диалога о посмертном донорстве органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 174–180. Reznik ON, Reznik OA. The social foundations of the dialogue on posthumous organ donation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 174–180. doi: 10.15825/1995-1191-2023-4-174-180.
  7. Андрианов АВ. Законодательство и религии Российской Федерации (Русская Православная церковь, иудаизм, ислам и буддизм) по этическим вопросам трансплантологии. *Ипатьевский вестник*. 2015; 3 (3): 175–209. Andrianov AV. Legislation and religions of the Russian Federation (Russian Orthodox Church, Judaism, Islam and Buddhism) on ethical issues of transplantation. *Ipatievsky Bulletin*. 2015; 3 (3): 175–209.
  8. Кочеткова АВ, Зудин СД. К вопросу о значении религиозного фактора для посмертного донорства органов. *Ильинские чтения 2022. Сборник материалов школы-конференции молодых ученых и специалистов*. М., 2022: 193–194. Kochetkova AV, Zudin SD. On the importance of the religious factor for posthumous organ donation. *Ilyinsky readings 2022. Collection of materials of the school-conference of young scientists and specialists*. М., 2022: 193–194.
  9. Савельева ЖВ, Файзуллина ЛР. Готовность и отношение к видам донорства среди молодежи (по данным массового опроса в г. Казани). *Казанский социально-гуманитарный вестник*. 2023; 2 (59): 43–47. Savelieva ZhV, Fayzullina LR. Readiness and attitude to types of donation among youth (according to mass survey in Kazan). *The Kazan socially-humanitarian bulletin*. 2023; 2 (59): 43–47. doi: 10.26907/2079-5912.2023.2.43-47.
  10. Анисимов АА, Абдуллина АР, Раимова АТ, Анисимов ЮА. Социальная реклама как инструмент формирования доверительного отношения к органному донорству. *Трансплантология*. 2023; 15 (2): 226–237. Anisimov AA, Abdullina AR, Raimova AT, Anisimov UA. Social advertising as a tool for building trust in organ donation. *Transplantation*. 2023; 15 (2): 226–237. doi: 10.23873/2074-0506-2023-15-2-226-237.
  11. Выставка социальной рекламы донорства органов открылась в Казани [Internet]. *Vystavka social'noj reklamy donorstva organov otkrylas' v Kazani* [Internet]. <https://www.tatar-inform.ru/news/vystavka-socialnoi-reklamy-donorstva-organov-otkrylas-v-kazani-5951429>.
  12. Страница информационного ресурса «Национальная ассоциация в области донорства и трансплантологии» [Internet]. The page of the information resource «National Association in the field of donation and transplantation» [Internet]. [cited 2024 February 16]. Available from: <https://nadit.ru/>.

Статья поступила в редакцию 14.10.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 14.10.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-189-200

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО РАСТВОРА НА ОСНОВЕ ДЕКСТРАНА-40 НА МОДЕЛИ МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Н.В. Грудинин<sup>1</sup>, В.К. Богданов<sup>1</sup>, И.В. Пашков<sup>1</sup>, О.Ю. Есипова<sup>1</sup>, А.П. Кулешов<sup>1</sup>,  
Н.П. Можейко<sup>1</sup>, Е.А. Волкова<sup>1</sup>, С.В. Готье<sup>1, 2</sup>

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

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

**Актуальность.** Существующий дефицит донорских органов остается нерешенной проблемой в области трансплантологии. Особенно остро это ощущается в таком прогрессивном направлении, как трансплантация легких. Применение перфузионных технологий позволило значительно расширить возможности развития экстракорпоральных систем для реабилитации донорских органов, но до сих пор остается актуальным поиск оптимальных перфузионных и консервирующих растворов. **Цель:** оценить эффективность разработанного раствора для консервации и нормотермической *ex vivo* перфузии легких (EVLP), а также провести сравнительный анализ с официальным раствором для процедуры EVLP. **Материалы и методы.** Проведены экспериментальные исследования на моделях мелких животных. Все животные были разделены на 2 группы: контрольную и экспериментальную. Этапы исследования состояли из эксплантации донорских легких, статического гипотермического хранения, *ex vivo* перфузии донорских легких и ортотопической трансплантации левого легкого. Консервация донорских легких проводилась в экспериментальной группе опытным раствором, в группе контроля – Perfadex Plus (XVIVO, Швеция). Период статического гипотермического хранения составлял 10 часов. После *ex vivo* перфузии выполнялась ортотопическая трансплантация левого легкого, период наблюдения составлял 2 часа, после чего выполняли забор проб крови и участков трансплантированного легкого для морфологического исследования. По завершении эксперимента животное выводилось из эксперимента посредством обескровливания. **Результаты.** Респираторный индекс под конец перфузии был статистически значимо выше в экспериментальной группе и составил 434 мм рт. ст. против 394 мм рт. ст. в группе контроля. Показатели легочного сосудистого сопротивления в обеих группах имели динамику к снижению, что является хорошим прогностическим признаком эффективности перфузионных агентов. Легочное сосудистое сопротивление в экспериментальной группе было ниже и составляло 36 дин·с/см<sup>-5</sup> против 89 дин·с/см<sup>-5</sup> в контрольной группе. **Заключение.** Разработанный комбинированный раствор на основе декстрана-40 показал свою эффективность как консервирующий агент для статического гипотермического хранения и как перфузионный раствор для EVLP.

*Ключевые слова:* трансплантация легких, *ex vivo* перфузия легких, консервирующий раствор, перфузионный раствор.

**Для корреспонденции:** Грудинин Никита Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 805-63-58. E-mail: Zbignevev.reluga@mail.ru

**Corresponding author:** Nikita Grudin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 805-63-58. E-mail: Zbignevev.reluga@mail.ru

# EXPERIMENTAL STUDY OF A NEW DEXTRAN-40-BASED COMBINED SOLUTION ON A SMALL LABORATORY ANIMAL MODEL

N.V. Grudin<sup>1</sup>, V.K. Bogdanov<sup>1</sup>, I.V. Pashkov<sup>1</sup>, O.Yu. Esipova<sup>1</sup>, A.P. Kuleshov<sup>1</sup>,  
N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, E.A. Volkova<sup>1</sup>, S.V. Gautier<sup>1, 2</sup>

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

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

**Background.** Organ shortage remains an unsolved issue in the field of transplantology. It is particularly severe in such a progressive area as lung transplantation. The creation of extracorporeal systems for rehabilitation of donor organs has been made possible by perfusion techniques; however, the search for the best perfusion and preservation solutions remains important. **Objective:** to evaluate the efficacy of the developed solution for preservation and normothermic *ex vivo* lung perfusion (EVLP), as well as to conduct a comparative analysis with the standard perfusion solution for EVLP. **Materials and methods.** Experimental studies on small animal models were conducted. All animals were divided into 2 groups – control and experimental. The study stages consisted of: procurement of donor lungs, static cold storage, EVLP and orthotopic left lung transplantation. In the experimental group, the lungs were preserved using an experimental solution, while in the control group, they were preserved in PERFADEX<sup>®</sup> Plus (XVIVO, Sweden). Static cold storage lasted for 10 hours. Orthotopic left lung transplantation was performed after EVLP. The follow-up period was 2 hours, after which blood samples and sections of the transplanted lung were taken for morphological examination. Upon completion of the experiment, the animal was removed from the experiment by exsanguination. **Results.** Respiratory index at the end of perfusion was statistically significantly higher in the experimental group (434 mmHg) than that of the control group (394 mmHg). Pulmonary vascular resistance (PVR) in both groups had a downward trend, which is a good prognostic sign of the efficacy of perfusion agents. PVR was lower in the experimental group compared to the control group – 36 versus 89 dynes/sec/cm<sup>-5</sup>. **Conclusion.** The developed combined dextran-40-based solution showed its effectiveness as a preservation agent for static cold storage and as a perfusion solution for EVLP.

*Keywords:* lung transplantation, *ex vivo* lung perfusion, preservative solutions, perfusion solution.

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одним из самых эффективных методов лечения пациентов с терминальной стадией заболеваний респираторной системы является трансплантация легких. Доступность данного метода ограничена дефицитом донорских органов [1, 2]. Благодаря расширению критериев увеличивается пул донорских органов для трансплантации, однако использование скомпрометированных органов сопряжено с рисками развития первичной дисфункции трансплантата [3, 4].

Процедура нормотермической *ex vivo* перфузии легких (EVLP) позволяет объективно оценить скомпрометированные донорские легкие, считавшиеся ранее не пригодными для трансплантации. Помимо оценки донорского органа в условиях EVLP возможно пролонгировать время консервации, что обеспечивает ряд логистических и организационных преимуществ. Кроме того, в последние годы EVLP показала себя как терапевтическая платформа для восстановления донорских легких. К настоящему времени имеющийся клинический опыт уже продемонстрировал безопасность и целесообразность трансплантации органов после процедуры EVLP, по-

казав сопоставимую выживаемость с донорскими легкими, трансплантированными после традиционного статического гипотермического хранения [5–7].

Успех метода EVLP основан на фундаментальных исследованиях профессора Стига Стина, который провел первую успешную однолегочную трансплантацию после предварительной *ex vivo* перфузии [8]. Успех перфузии был обусловлен разработанным перфузионным раствором на основе альбумина человека (Steen Solution<sup>™</sup>). Одним из основных компонентов раствора Стина является человеческий сывороточный альбумин, который поддерживает физиологически значимое коллоидно-осмотическое давление, минимизируя повреждение легких [9]. Наличие в составе раствора декстрана-40 позволяет снизить негативное воздействие лейкоцитов на эндотелий сосудов [10]. Несмотря на положительные свойства раствора во время EVLP, легкие неизбежно сталкиваются с ишемически-реперфузионным повреждением (ИРП). ИРП характеризуется острыми воспалительными реакциями и повышением оксидативного стресса, что в свою очередь способствует развитию первичной дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде [11–13]. Хорошо из-

вестно, что уровень провоспалительных цитокинов в перфузате и тканях значительно увеличивается со временем даже в ходе проведения перфузий [14, 15]. Длительность перфузии напрямую влияет на степень и выраженность повреждений трансплантата легких [16, 17].

Нет полного понимания патофизиологических процессов, происходящих во время EVLP, а существующие перфузионные растворы продолжают модифицироваться по своему составу и добавлению новых адьювантов. Учитывая вышесказанное, был разработан комбинированный раствор для консервации и нормотермической *ex vivo* перфузии. В отличие от оригинального раствора Стина разработанный раствор в качестве основы содержит декстран-40 и модифицированный электролитный состав.

Целью данного исследования было оценить эффективность экспериментального раствора в сравнении с оригинальным раствором Steen Solution™, который широко используется в клинической практике во всем мире и считается «золотым стандартом» для проведения EVLP.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проведены экспериментальные исследования на моделях мелких животных, а именно на самцах крыс линии Wistar массой 250–300 г.

Этапы проведения серии экспериментов:

- эксплантация донорских легких;
- статическое гипотермическое хранение;
- *ex vivo* перфузия донорских легких;
- ортотопическая трансплантация левого легкого.

Консервация донорских легких проводилась в экспериментальной группе опытным раствором, в группе контроля в качестве консервирующего агента выступал Perfadex Plus. Во всех случаях период статического гипотермического хранения составлял 10 часов.

Все животные были разделены на две равные группы – доноры ( $n = 30$ ) и реципиенты ( $n = 30$ ). В свою очередь, животные-доноры были разделены на 2 группы:

- 1-я группа – EVLP с применением опытного раствора ( $n = 15$ );
- 2-я группа – EVLP раствором Steen Solution™ ( $n = 15$ ).

После *ex vivo* перфузии выполнялась ортотопическая трансплантация левого легкого, период наблюдения составлял 2 часа, после чего выполняли забор проб крови и участков трансплантированного легкого для морфологического исследования.

### Процедура эксплантации донорских легких

Животного-донора помещали в специальную наркозную камеру, где с использованием испарителя для

изофлурана (RWD R5835, Китай) в потоке 1 л/мин и концентрации 5 об/% выполняли седацию крысы. Контроль глубины анестезии проводили путем оценки реакции на болевой импульс и частоты дыхательных движений. Интубацию трахеи проводили в/в катетером 14 G, интубационную трубку соединяли с контуром аппарата ИВЛ SAR-830/AP Ventilator (CWE, США), а искусственную вентиляцию легких инициировали 100% кислородом в специально подобранных параметрах: ЧД – 85/мин,  $V_{\text{дых}}$  – 1,2 мл,  $V_{\text{пот}}$  – 700 мл/мин,  $P_{\text{peak}}$  – 8 см вод. ст., РЕЕР – 3 см вод. ст., поток изофлурана 3,5 об/%. Выполняли срединную стернотомию. После диссекции тканей легких и прикорневых структур вводили гепарин 500 ЕД путем пункции верхушки правого желудочка. Спустя 3 минуты экспозиции выполняли забор цельной донорской крови у крысы-донора в объеме 12 мл в гепаринизированный шприц. Далее в правый желудочек устанавливали канюлю 2,0/2,5 мм и продвигали в просвет легочной артерии, в левый желудочек сердца вводили металлическую угловую канюлю диаметром 2 мм с целью адекватного дренажа перфузата. Консервацию донорских легких осуществляли посредством антеградной перфузии раствором Perfadex Plus с температурой 4 °С и объемом 20 мл через шприц-дозатор со скоростью 200 мл/ч (3,3 мл/мин) и временем экспозиции 6 минут [18].

Во время проведения консервации изменяли параметры искусственной вентиляции легких атмосферным воздухом: ЧД – 40/мин,  $V_{\text{дых}}$  – 1,5 мл,  $V_{\text{пот}}$  – 300 мл/мин,  $P_{\text{peak}}$  – 6 см вод. ст., РЕЕР – 3 см вод. ст. После проведения консервации трансплантата диафрагму и верхнюю полую вену, связки легких и плевру пересекали, трахею сепарировали от пищевода. После полной мобилизации легких в просвет трахеи вводили пластиковую канюлю 14 G для последующей вентиляции в условиях EVLP. После завершения эксплантации трансплантат легких помещали в стерильную емкость, заполненную 30 мл раствора Perfadex Plus для статического гипотермического хранения в течение 10 часов.

### Процедура нормотермической *ex vivo* перфузии

В экспериментальной группе перфузионный контур заполняли 10 мл опытного раствора на основе декстрана-40 и 12 мл цельной донорской крови. В контрольной группе экстракорпоральный контур заполнялся 20 мл раствора Steen Solution. Во всех группах к раствору добавляли следующие адьюванты: глюкоза 40% – 4 Ед,  $\text{NaHCO}_3$  4,8% – 2 Ед, вазпростан – 10 мкг, инсулин Р – 3 Ед, метилпреднизолон – 20 мг, цефазолин – 0,5 мг/мл, гепарин – 300 ЕД. По достижении температуры раствора 25 °С во время непрерывной рециркуляции проводили контрольный

анализ перфузата с целью определения кислотно-основных и электролитных показателей, а также концентрации глюкозы.

Для деаэрации заполнение трансплантата выполняли ретроградно при скорости 1 мл/мин через канюлю в левом предсердии пассивно водным столбом до появления раствора в канюле легочной артерии. Далее насос останавливали, перфузионную магистраль соединяли с канюлей в легочной артерии. Начальную объемную скорость перфузии устанавливали на уровне 1,2 мл/мин, или 15% от целевой скорости перфузии. Расчет должной 100% скорости перфузии проводили на основе предполагаемой массы трансплантата легких, рассчитываемой по формуле (1):

$$V = 0,0053 \times m - 0,48, \quad (1)$$

где  $m$  – масса животного, г.

Был выполнен расчет 6 мл/мин/г предполагаемой массы трансплантата легких [18, 19].

Искусственную вентиляцию трансплантата легких инициировали спустя 15 минут после начала нормотермической машинной перфузии и достижения температуры 33 °С. С учетом времени регистрации параметров перфузии рассчитывали сосудистое сопротивление в легких.

Анализ газового и электролитного составов перфузата проводили до инициации перфузии трансплантата, и далее через каждые 15 минут. Пробы отбирали одновременно из двух участков перфузионного контура – оттекающий перфузат из левого предсердия и циркулирующий – из порта после оксигенатора. Сравнение двух полученных показателей концентрации кислорода и углекислого газа позволяли сделать вывод об эффективности перфузии и функциональном статусе трансплантата. При достижении 120 минут выполняли контрольное исследование газового и ионного составов перфузионного раствора, останавливали машинную перфузию, ИВЛ продолжали. Для дальнейшей консервации в легочную артерию через перфузор подавали опытный раствор на основе декстрана-40 температурой 4 °С и объемом 20 мл со скоростью 200 мл/ч.

### Ортотопическая трансплантация левого легкого

Легкое имплантировали с использованием kuff-метода с целью сокращения времени тепловой ишемии трансплантата и уменьшения влияния на результаты эксперимента хирургической техники [20]. Основная идея методики заключалась в использовании манжет, изготовленных из внутривенных катетеров, для фиксации сосудов трансплантата и их имплантации в сосуды реципиента. Для имплантации бронхов использовали катетеры 14 G, для легочной артерии – 16 G, для легочной вены – 14–16 G в зависимости от диаметра сосуда [21, 22]. Чтобы снизить

тепловую ишемию и обеспечить охлаждение в момент установки манжет, трансплантат обрабатывали консервирующим раствором на основе декстрана-40 при температуре 4 °С. Трансплантат подвешивали за корень легкого и позиционировали с помощью гибкого держателя. Последовательно сосуды донорского легкого проводили через манжету, сосудистый край загибали на тело манжеты и фиксировали шовной лигатурой Prolene 7/0. Бронхиальную манжету имплантировали аналогично. Эта процедура занимала в среднем 30 минут. После вводной анестезии и начала искусственной вентиляции животного-реципиента позиционировали на операционном столе, на правом боку, и выполняли торакотомию в 5-м межреберье с резекцией 4-го ребра [23, 24]. Сосудистые структуры легкого мобилизовали, затем на корень легкого накладывали сосудистый зажим, после чего легкое удалялось. Для предотвращения перекручивания сосудистых анастомозов в первую очередь имплантировали левый главный бронх. Для удобства имплантации манжет легочную артерию и вены вскрывали в поперечном направлении, после чего манжеты имплантировались и фиксировались лигатурой. По завершении анастомозов открывали сосудистый зажим и начинали реперфузию трансплантата. Период наблюдения составлял 2 часа, после чего селективно из легочной артерии и легочных вен забирали кровь для газового анализа.

### Морфологическое исследование

По завершении перфузии образцы паренхимы правых легких были фиксированы в 10% нейтральном забуференном растворе формальдегида (pH 7,4) в течение 24 часов. Через 2 часа после трансплантации образцы паренхимы левых легких также прошли процедуру фиксации в 10% формальдегиде. Для закрепления материала в парафиновые блоки использовали изопропиловый спирт и петролейный эфир. Затем парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ проводился при помощи светового микроскопа Leica DM 750 (Leica, Германия) с использованием окуляра 10 и объективов 4, 10, 40 и 100. Фотографии полученных срезов были сделаны с фотокамеры ICC50 (Leica, Германия). Образцы оценивали на предмет тромбоза сосудов, кровоизлияний, развития интерстициального и альвеолярного отеков, а также клеточной инфильтрации.

### Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием лицензионной программы SAS Enterprise Guide 9.4. Все показатели проверялись на соответствие нормальному распределению (критерии Колмогорова, Шапиро–Уилка). В случае нор-

мального распределения применялись методы параметрической статистики. В случае распределения, отличающегося от нормального, – методы непараметрической статистики. Сравнение групп по показателям (индекс оксигенации, легочное сосудистое сопротивление, давление в легочной артерии, лактат, глюкоза, буферные основания, пиковое давление на вдохе) выполнялось с использованием теста Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Диаграммы размаха были построены в программе SAS Enterprise Guide 9.4.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение экспериментального исследования сопровождалось двумя ключевыми этапами – нормотермической машинной перфузией донорских легких *ex vivo* и ортотопической трансплантацией левого донорского легкого животному-реципиенту. На протяжении всей процедуры перфузии регистрировались основные показатели функционального статуса донорских легких в двух группах – индекс оксигенации (ИО) (рис. 1), давление в легочной артерии (ДЛА) и периферическое сосудистое сопротивление (ПСС). Сравнение показателей выполнялось с помощью теста Краскелла–Уоллиса, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Индекс оксигенации – основной показатель, отражающий газотранспортную функцию донорских

легких во время процедуры перфузии, а его нижнее допустимое значение составляет 350. В результате проведенного исследования отмечались высокие показатели ИО. Так, в контрольной группе в начале процедуры медиана значений ИО составила 498,5 [460; 537], а в группе сравнения медиана показателей индекса оксигенации составила 518 [483; 553], статистическая значимость различий не определялась ( $p > 0,05$ ). На протяжении всего времени проведения процедуры *ex vivo* соотношение  $PaO_2/FiO_2$  в двух группах было сопоставимо, но в заключительном исследовании отмечалось значительное увеличение ИО в исследуемой группе. Так, в группе с применением Steen Solution медиана индекса оксигенации составила 394,4 [373; 416] против медианы показателя в группе с использованием опытного раствора – 434,7 [422; 447] при  $p < 0,0001$ , различия были статистически значимы.

Несмотря на то что во время нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* значения объемной скорости перфузии в двух группах были идентичны, значения ДЛА отличались (рис. 2).

В контрольной группе начальные показатели ДЛА были в пределах допустимых пределов в 15 мм рт. ст., а медиана составила 9,07 [7,7; 10,4] мм рт. ст. На протяжении всей процедуры в данной группе колебания значений ДЛА были незначительны, и в исходе составили 8,47 [7,2; 9,8] мм рт. ст. В иссле-

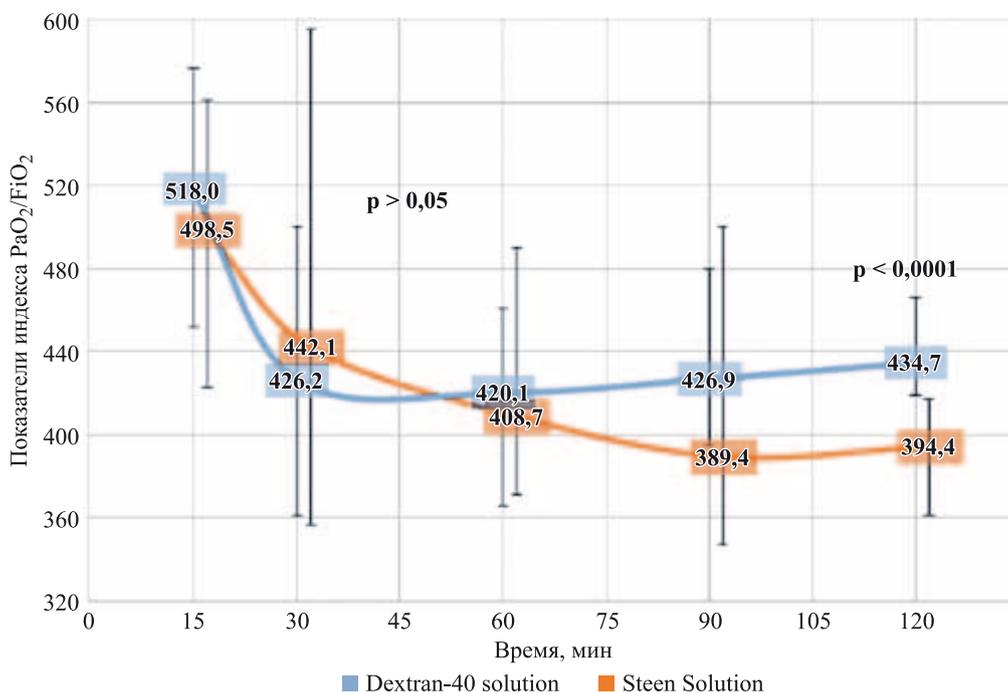


Рис. 1. Динамика показателей индекса оксигенации во время процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo*. Показатели представлены в виде медианы, вертикальными линиями обозначен интерквартильный размах, p – статистическая значимость

Fig. 1. Dynamics of oxygenation index during EVLP. The indices are presented as median, vertical lines indicate interquartile range, p is statistical significance

дуемой же группе медиана показателей ДЛА имела выраженную тенденцию к снижению – от 4,45 [3,3; 5,6] до 3,4 [2,9; 3,9] мм рт. ст. к концу процедуры, – демонстрируя статистически значимые различия. Данная особенность являлась ключевой при вычислении показателей ПСС, которые были объективным отражением податливости сосудистого русла донорских легких во время перфузии *ex vivo* (рис. 3).

В контрольной группе медиана значений ПСС в начале процедуры регистрировалась на уровне 604,3 [515; 693]  $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^{-5}$ , в то время как в исследуемой группе медиана показателя не превышала 297,8 [223; 373]  $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^{-5}$ , а различия были статистически значимы. Несмотря на выразительную тенденцию к снижению значений ПСС в двух группах, в исходе нормотермической перфузии в группе с применением опытного раствора на основе декстрана-40 медиана показателей сосудистого сопротивления была ниже, чем в группе с использованием перфузионного агента Steen Solution – 35,8 [31; 41] и 89,1 [75; 103]  $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^{-5}$  соответственно ( $p < 0,0001$ ).

На протяжении всей процедуры перфузии регистрировалась динамика изменения концентрации лактата (рис. 4).

Динамика показателей лактата, безусловно, имела тенденцию прироста, поскольку отсутствовал механизм утилизации данного метаболита. Несмотря на отсутствие достоверных различий в показателях во

временных точках 60 и 90 минут, отмечались низкие диапазоны колебаний медианы значений лактата, а максимальные показатели были значительно ниже в группе опытного раствора в конечной точке измерения 7,5 [7,2; 7,6] ммоль/л против 7,87 [7,8; 8,5] ммоль/л в группе с использованием раствора Steen Solution.

После проведения нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* выполнялась ортотопическая трансплантация левого легкого. В течение периода всего наблюдения (120 минут) дважды выполнялась оценка ИО (рис. 5) и лактата (рис. 6) с целью оценки функционального статуса трансплантата.

После имплантации донорского легкого показатели индекса оксигенации в группе с применением опытного раствора на основе декстрана-40 в качестве перфузионного агента были значительно выше и превышали пороговые значения в 350. В группе с применением во время EVLP раствора Steen Solution ИО был низким и находился на пограничных значениях, а медиана показателя спустя 2 часа наблюдения составляла 122 [113; 131], в группе с использованием опытного раствора медиана была на уровне 364 [353; 375] при  $p = 0,000$ .

Лактат, как маркер ишемически-реперфузионного повреждения, не превышал предельно допустимых значений в 10 ммоль/л, однако был достоверно выше в группе, где нормотермическая машинная перфу-

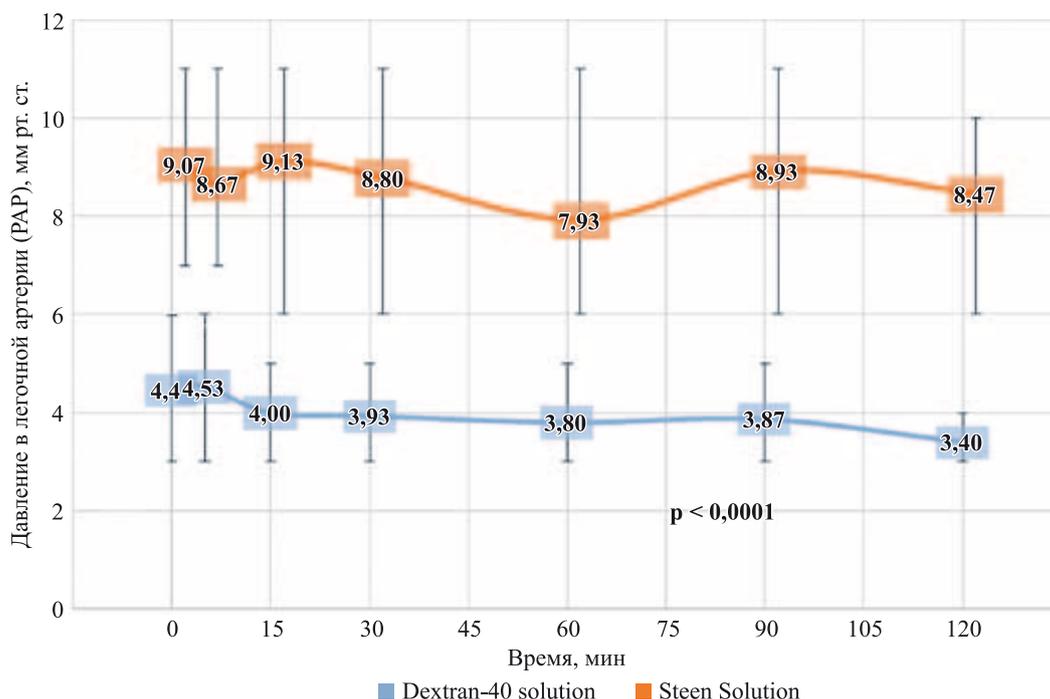


Рис. 2. Динамика значений давления в легочной артерии во время процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo*. Показатели представлены в виде медианы, вертикальными линиями обозначен интерквартильный размах,  $p$  – статистическая значимость

Fig. 2. Dynamics of pulmonary artery pressure during EVLP. The indices are presented as median, vertical lines indicate interquartile range,  $p$  is statistical significance

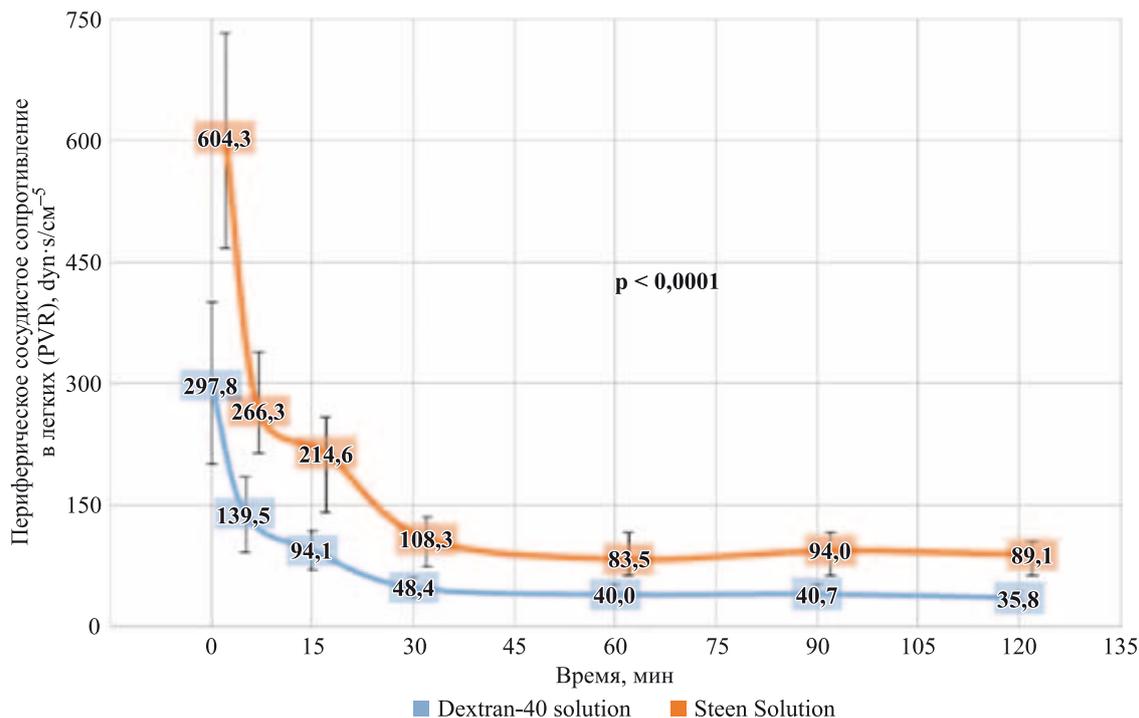


Рис. 3. Динамика показателей периферического сосудистого сопротивления во время процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo*. Показатели представлены в виде медианы, вертикальными линиями обозначен интерквартильный размах, p – статистическая значимость

Fig. 3. Dynamics of peripheral vascular resistance during EVLP. The indices are presented as median, vertical lines indicate interquartile range, p is statistical significance

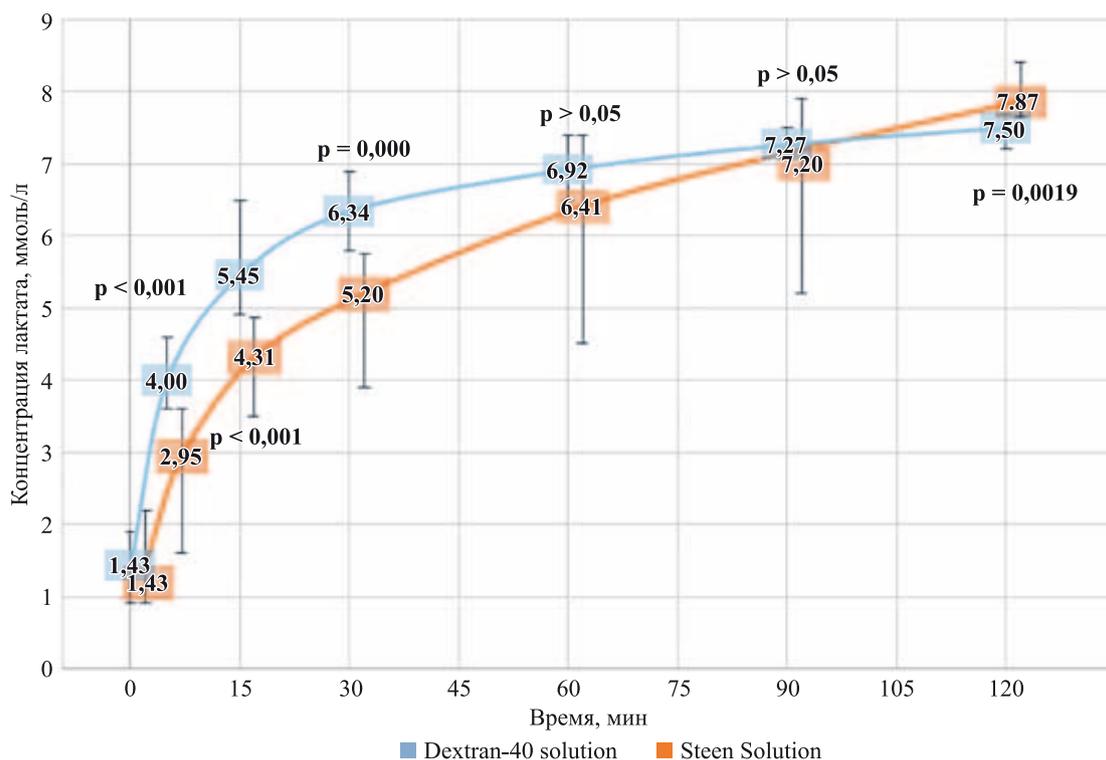


Рис. 4. Динамика изменения концентрации лактата во время процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo*. Показатели представлены в виде медианы, вертикальными линиями обозначен интерквартильный размах, p – статистическая значимость

Fig. 4. Dynamics of changes in lactate levels during EVLP. The indices are presented as median, vertical lines indicate interquartile range, p is statistical significance

зия донорских легких проводилась с применением раствора Steen Solution – медиана значений лактата в контрольной группе после 120 минут наблюдения составила 8 [7; 9] ммоль/л, а в исследуемой группе с использованием опытного раствора медиана показателей регистрировалась на уровне 6 [5; 6] ммоль/л, что в совокупности с показателями индекса оксигенации свидетельствовало о сниженном функцио-

нальном статусе донорского легкого, различия были статистически значимы ( $p = 0,043$ ).

### Результаты морфологических исследований после процедуры EVLP

Оценка гистологических образцов проводилась при увеличении  $\times 100$  (рис. 7, а) и увеличении  $\times 200$  (рис. 7, б) по всей площади образца в каждом случае.

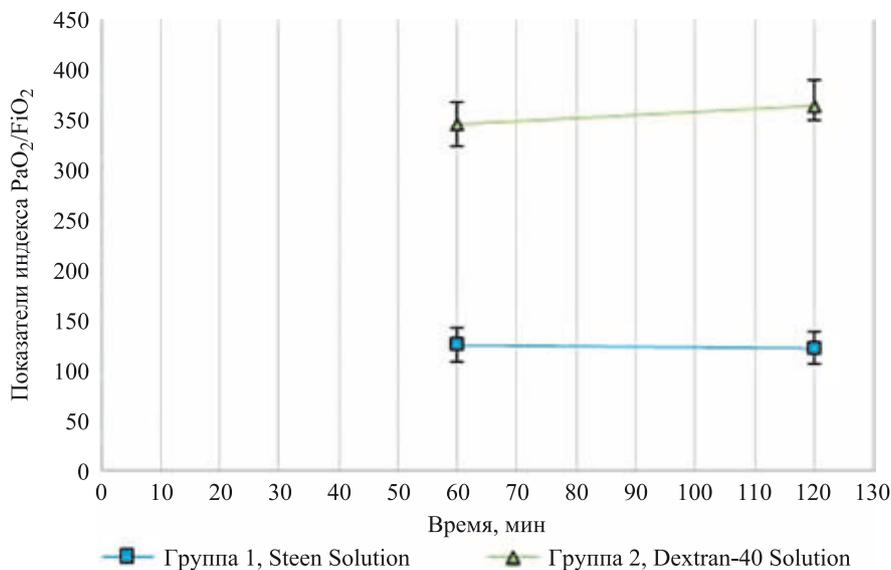


Рис. 5. Динамика показателей индекса оксигенации после трансплантации. Показатели представлены в виде медианы, вертикальными линиями обозначен интерквартильный размах,  $p$  – статистическая значимость

Fig. 5. Dynamics of oxygenation index after transplantation. The indices are presented as median, vertical lines indicate interquartile range,  $p$  is statistical significance

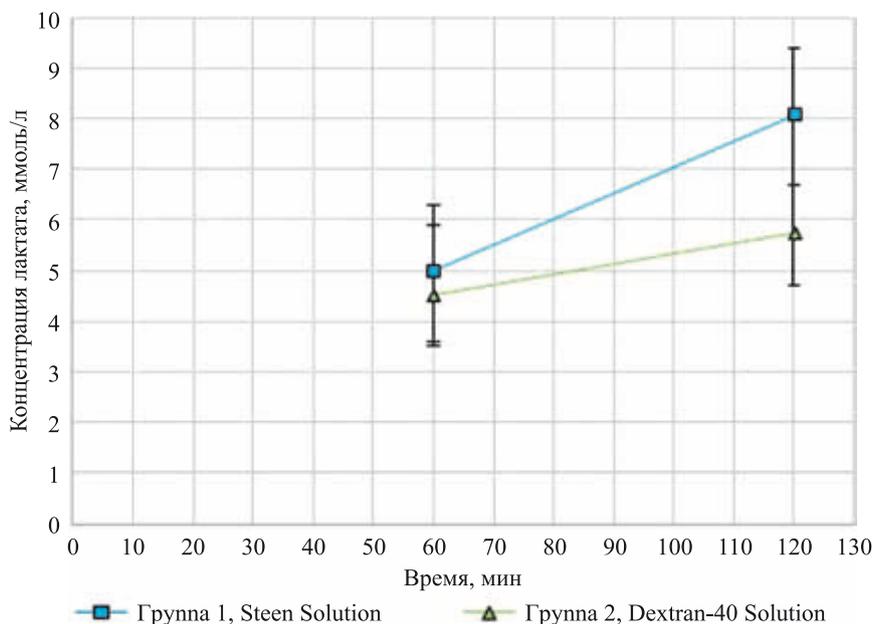


Рис. 6. Динамика изменения концентрации лактата после трансплантации. Показатели представлены в виде медианы, вертикальными линиями обозначен интерквартильный размах,  $p$  – статистическая значимость

Fig. 6. Dynamics of changes in lactate levels after transplantation. The indices are presented as median, vertical lines indicate interquartile range,  $p$  is statistical significance

После завершения перфузии, которая длилась 120 минут, фрагменты исследуемых легких были взяты для проведения оценки морфологического материала. Были обнаружены единичные участки разрывов альвеолярно-капиллярной мембраны, но при этом сохранялась целостность легочной паренхимы. При микроскопическом исследовании срезов были отмечены расправленные альвеолы. Отека не было обнаружено. Небольшие утолщения были зафиксированы в альвеолярных пространствах и в перибронховаскулярной ткани.

### Результаты морфологических исследований после трансплантации

Оценка гистологических образцов проводилась при увеличении  $\times 100$  (рис. 8, а) и увеличении  $\times 200$  (рис. 8, б) по всей площади образца в каждом случае.

После проведения процедуры ортотопической трансплантации левого легкого было также проведено морфологическое исследование легких. В большинстве срезов была обнаружена нормальная структура легочной паренхимы. Практически во всех срезах наблюдали хорошо расправленные альвеолы, паренхима легких также была без дефек-

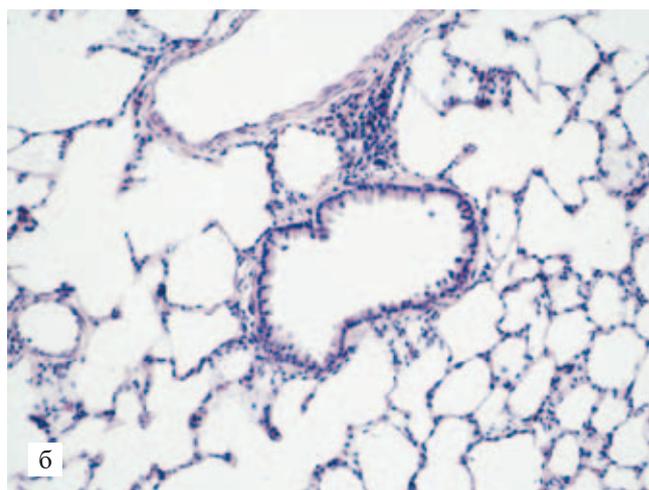
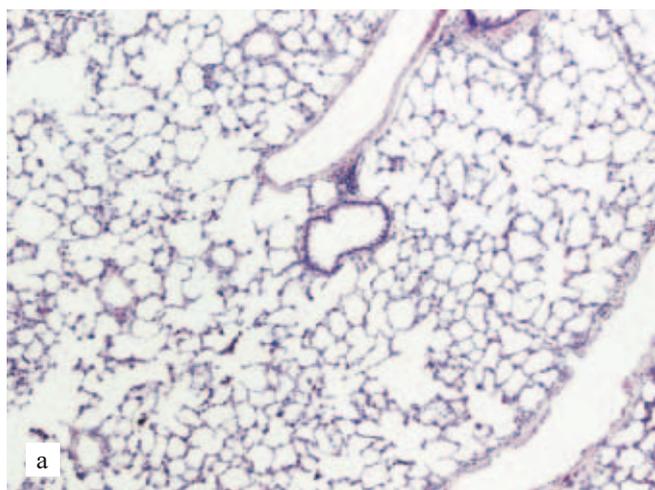


Рис. 7. Результаты морфологических исследований: а – гистологическая картина паренхимы донорского правого легкого спустя 120 минут EVLP,  $\times 100$ ; б – гистологическая картина паренхимы донорского правого легкого спустя 120 минут EVLP,  $\times 200$

Fig. 7. Results of morphologic studies: а – histologic picture of donor right lung parenchyma after 120 minutes of EVLP,  $100\times$ ; б – histologic picture of donor right lung parenchyma after 120 minutes of EVLP,  $200\times$

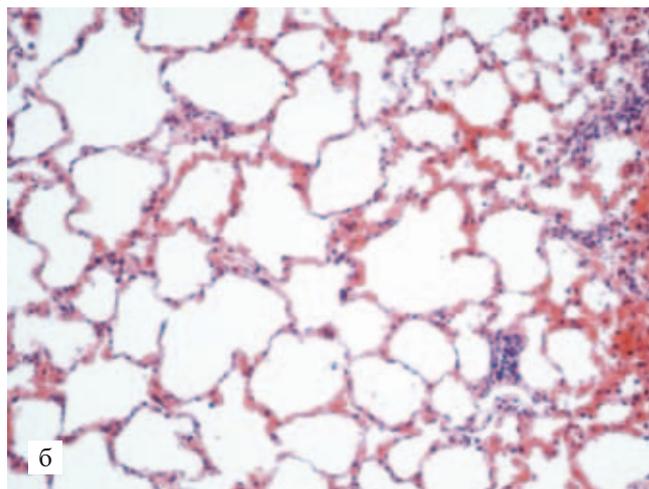
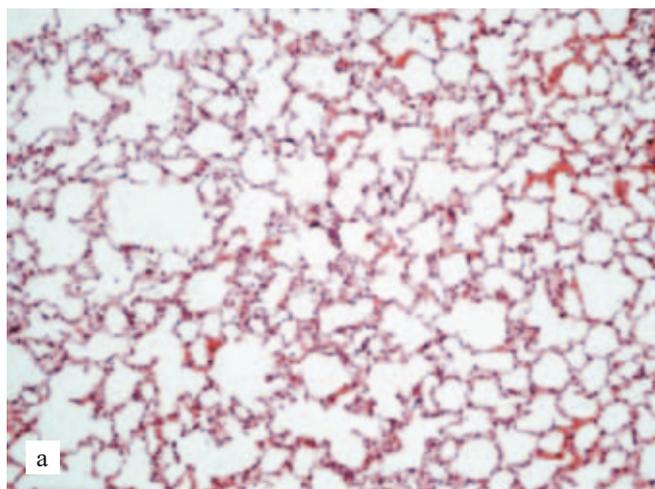


Рис. 8. Результаты морфологических исследований: а – гистологическая картина паренхимы донорского левого легкого спустя 24 часа после трансплантации,  $\times 100$ ; б – гистологическая картина паренхимы донорского левого легкого спустя 24 часа после трансплантации,  $\times 200$

Fig. 8. Results of morphologic studies: а – histologic picture of donor left lung parenchyma 24 hours after transplantation,  $100\times$ ; б – histologic picture of donor left lung parenchyma 24 hours after transplantation,  $200\times$

тов. На отдельных сегментах легких встречались микроателектатические зоны. Небольшие утолщения были зафиксированы в альвеолярных пространствах и в перибронховаскулярной ткани. Было отмечено полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, а также отдельные участки мелкоочаговой интраальвеолярной геморрагии. Обнаружены незначительные очаговые отеки межальвеолярных перегородок. Представленная морфологическая картина в обеих группах соответствует физиологическим изменениям в трансплантате легких во время EVLP с последующей трансплантацией и не расценивается как патологическая.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время EVLP является неотъемлемой частью программ трансплантации легких во всем мире. До сих пор EVLP использовалась в основном для оценки качества субоптимальных донорских органов, однако она имеет еще больший потенциал для использования в активном лечении и восстановлении функциональных возможностей донорских легких. Одним из важнейших элементов концепции EVLP является перфузионный раствор, позволяющий проводить перфузию изолированных легких без развития отека. На сегодняшний день коммерчески доступным является буферный раствор на основе альбумина человека (Steen Solution TM). В ряде клинических исследований доказана его высокая эффективность при проведении EVLP с использованием различных протоколов и продолжительности перфузии. Примечательно, что раствор Стина может использоваться как с добавлением донорской крови, так и без клеточного компонента. В ряде исследований описываются как положительные, так и отрицательные стороны добавления эритроцитарной массы [25]. Несмотря на широкое клиническое применение раствора Стина, множество научных коллективов разрабатывают собственные растворы для перфузии.

Разработка новых растворов связана с поиском наиболее оптимального раствора для перфузии легких. Один из немаловажных аспектов проведения поисковых исследований заключается в высокой стоимости Steen SolutionTM, и как следствие, нерентабельности процедуры EVLP. Высокая себестоимость процедуры нормотермической *ex vivo* перфузии легких в значительной степени сдерживает повсеместное использование данного метода оценки и реабилитации донорских легких. В данном исследовании была показана эффективность нового комбинированного раствора на основе декстрана-40. Главным преимуществом является возможность использования предложенного раствора и как консервирующего агента для статического гипотермического хранения, и как перфузионного раствора для EVLP.

В исследовании проведена оценка эффективности экспериментального раствора на крысиной модели EVLP с последующей однопочечной трансплантацией. Период статического гипотермического хранения продолжительностью 12 часов был выбран как соответствующий клинической практике с целью моделирования донорства с расширенными критериями.

В большинстве трансляционных исследований в области *ex vivo* перфузии проводятся преимущественно на моделях свиньи [26].

Различные экспериментальные модели с использованием крупных животных сопряжены с высокими затратами на содержание и сложной логистикой. Одним из способов решения данной проблемы является использование мелких лабораторных животных в качестве экспериментальной модели. Однако подобные исследования, несмотря на экономическую привлекательность, связаны с техническими сложностями при проведении перфузии. На сегодняшний день коммерчески доступна только одна система для EVLP у крыс, разработанная компанией Harvard Apparatus. Многие исследовательские коллективы под конкретные задачи исследований, посвященные перфузии легких, моделируют собственные стенды с целью снижения затрат на расходные материалы [27]. Наше исследование проводилось на собственном разработанном малообъемном стенде с объемом заполнения всего 25 мл в сравнении с зарубежными аналогами, где первичный объем заполнения составляет от 150 мл [28–31]. Проведение перфузии легких с использованием стенда позволило в полной мере провести анализ свойств экспериментального раствора, так как в качестве основного адьюванта требовалось добавление крови. Использование экспериментальных платформ с объемом заполнения контура более 50 мл затрудняет использование донорской крови, что значительно ограничивает возможности подобных устройств.

В результате проведенного исследования респираторный индекс под конец перфузии были статистически значимо выше в экспериментальной группе, и составил 434 мм рт. ст. против 394 мм рт. ст. в группе контроля. Несмотря на более высокие значения респираторного индекса в экспериментальной группе, обе группы превысили минимальное пороговое значение в 350 мм рт. ст., что говорит об эффективности перфузии. Показатели легочного сосудистого сопротивления в обеих группах имели динамику к снижению, что является хорошим прогностическим признаком эффективности перфузионных агентов. ЛСС в экспериментальной группе было достоверно ниже и составляло  $36 \text{ дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$  против  $89 \text{ дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$  в контрольной группе. По данным морфологии отмечалось сохранение архитектоники паренхимы, отмечались единичные участки нейтрофильной инфльтрации. Участки разрывов альвеолярно-капил-

лярной мембраны встречались в единичных срезах. В обеих группах отмечалось незначительное утолщение альвеолярных воздушных пространств и пери-бронховаскулярной соединительной ткани. Все эти показатели говорят о положительных свойствах разработанного раствора в сравнении с оригинальным раствором Steen Solution™. Возможность использования разработанного раствора для консервации и нормотермической *ex vivo* перфузии дает явные преимущества перед зарубежным аналогом. В проведенном исследовании отмечается восстановление функции легких после продолжительного гипотермического хранения, что убедительно отражается на росте респираторного индекса, снижении легочного сосудистого сопротивления во время перфузии.

## ВЫВОДЫ

Разработанный комбинированный раствор на основе декстрана-40 показал свою эффективность как консервирующий агент для статического гипотермического хранения и как перфузионный раствор для EVLP. Использование малообъемного стенда для экспериментальных исследований на модели крысы позволяет проводить анализ функции трансплантата легких более эффективно и снижает затраты на расходные материалы. Донорские легкие, консервируемые и перфузируемые опытным раствором, показали лучшие значения респираторного индекса, более низкое легочное сосудистое сопротивление по сравнению с оригинальным раствором Steen Solution™, что свидетельствует о его эффективности. Восстановление функции легких после продолжительного гипотермического хранения подтверждается ростом респираторного индекса и снижением легочного сосудистого сопротивления во время перфузии, что говорит об адекватной и безопасной консервации трансплантата. Таким образом, разработанный комбинированный раствор на основе декстрана-40 обещает быть эффективной альтернативой для консервации и *ex vivo* перфузии донорских легких в сравнении с существующими зарубежными аналогами.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- NHS Blood and Transplant: annual activity report; 2022. Available at: <https://www.odt.nhs.uk/statistics-and-reports/organ-specific-reports/>.
- Ojo AO, Heinrichs D, Emond JC, McGowan JJ, Guidinger MK, Delmonico FL, Metzger RA. Organ donation and utilization in the USA. *Am J Transplant*. 2004; 4 (9): 27–37. doi: 10.1111/j.1600-6135.2004.00396.x.
- Mulligan MJ, Sanchez PG, Evans CF, Wang Y, Kon ZN, Rajagopal K et al. The use of extended criteria donors decreases one-year survival in high-risk lung recipients: a review of the United Network of Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 152 (3): 891–898.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.03.096.
- Botha P, Trivedi D, Weir CJ, Searl CP, Corris PA, Dark JH, Schueler SV. Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131 (5): 1154–1160. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.12.037.
- Valenza F, Rosso L, Coppola S, Froio S, Palleschi A, Tosi D et al. *Ex vivo* lung perfusion to improve donor lung function and increase the number of organs available for transplantation. *Transpl Int*. 2014; 27 (6): 553–561. doi: 10.1111/tri.12295.
- Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011; 364 (15): 1431–1440. doi: 10.1056/NEJMoa1014597.
- Sanchez PG, Chan EG, Davis RD, Hartwig M, Machuca T, Whitson B et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion (novel) as an assessment of extended criteria donor lungs: a prospective multi-center clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2022; 41 (4): S40–S41. doi: 10.1016/j.healun.2022.01.092.
- Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001; 357 (9259): 825–829. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04195-7.
- Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 229–255. doi: 10.2147/ijgm.S102819.
- Termeer CC, Weiss JM, Schöpf E, Vanscheidt W, Simon JC. The low molecular weight Dextran 40 inhibits the adhesion of T lymphocytes to endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 1998; 114 (3): 422–426. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00729.x.
- Laubach VE, Sharma AK. Mechanisms of lung ischemia-reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016; 21 (3): 246–252. doi: 10.1097/mot.0000000000000304.
- Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M et al. Technique for prolonged normothermic *ex vivo* lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 (12): 1319–1325. doi: 10.1016/j.healun.2008.09.003.
- Cypel M, Rubacha M, Yeung J, Hirayama S, Torbicki K, Madonik M et al. Normothermic *ex vivo* perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9 (10): 2262–2269. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02775.x.
- Andreasson ASI, Borthwick LA, Gillespie C, Jiwa K, Scott J, Henderson P et al. The role of interleukin-1β as a predictive biomarker and potential therapeutic target during clinical *ex vivo* lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (9): 985–995. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.012.
- Kakishita T, Oto T, Hori S, Miyoshi K, Otani S, Yamamoto S et al. Suppression of inflammatory cytokines during *ex vivo* lung perfusion with an adsorbent membrane. *Ann*

- Thorac Surg.* 2010; 89 (6): 1773–1779. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.077.
16. Erasmus ME, Fernhout MH, Elstrodt JM, Rakhorst G. Normothermic *ex vivo* lung perfusion of non-heart-beating donor lungs in pigs: from pretransplant function analysis towards a 6-h machine preservation. *Transpl Int.* 2006; 19 (7): 589–593. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00318.x.
  17. Brandes H, Albes JM, Conzelmann A, Wehrmann M, Ziemer G. Comparison of pulsatile and nonpulsatile perfusion of the lung in an extracorporeal large animal model. *Eur Surg Res.* 2002; 34 (4): 321–329. doi: 10.1159/000063067.
  18. Van Zanden JE, Leuvenink HGD, Verschuuren EAM, Erasmus ME, Hottenrott MC. A translational rat model for *ex vivo* lung perfusion of pre-injured lungs after brain death. *PLoS One.* 2021; 16 (12): e0260705. doi: 10.1371/journal.pone.0260705.
  19. Noda K, Shigemura N, Tanaka Y, Bhama JK, D’Cunha J, Luketich JD, Bermudez CA. Successful prolonged *ex vivo* lung perfusion for graft preservation in rats. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45 (3): e54–e60. doi: 10.1093/ejcts/ezt598.
  20. Wang W, Qian J, Zhu M, Wang Y, Pan Y. Normothermic *ex vivo* lung perfusion outperforms conventional cold preservation in a deceased rat lung. *Ann Transl Med.* 2022; 10 (2): 99. doi: 10.21037/atm-22-42.
  21. 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; 319 (1): L61–L70. doi: 10.1152/ajplung.00256.2019.
  22. Tian D, Shiya H, Sato M, Nakajima J. Rat lung transplantation model: modifications of the cuff technique. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (6): 407. doi: 10.21037/atm.2020.02.46.
  23. Rajab TK. Anastomotic techniques for rat lung transplantation. *World J Transplant.* 2018; 8 (2): 38–43. doi: 10.5500/wjt.v8.i2.38.
  24. 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; 11 (3): 480. doi: 10.3390/cells11030480.
  25. Roman M, Gjorgjimajkoska O, Neil D, Nair S, Colah S, Parmar J, Tsui S. Comparison between cellular and acellular perfusates for *ex vivo* lung perfusion in a porcine model. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (7): 978–987. doi: 10.1016/j.healun.2015.03.023.
  26. Pan X, Yang J, Fu S, Zhao H. Application of *ex vivo* lung perfusion (EVLVP) in lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (7): 4637–4642. doi: 10.21037/jtd.2018.07.95.
  27. Bassani GA, Lonati C, Brambilla D, Rapido F, Valenza F, Gatti S. *Ex Vivo* Lung Perfusion in the Rat: Detailed Procedure and Videos. *PLoS One.* 2016; 11 (12): e0167898. doi: 10.1371/journal.pone.0167898.
  28. 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]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-106-112>.
  29. Есипова ОЮ, Бучнев АС, Дробышев АА, Кулешов АП, Грудинин НВ, Богданов ВК. Оценка производительности трансфера кислорода малогабаритного мембранного оксигенатора. *Медицинская техника.* 2023; 4: 21–25. Esipova OYu, Buchnev AS, Drobyshev AA, Kuleshov AP, Grudinin NV, Bogdanov VK. Evaluation of oxygen transfer performance of a small-size membrane oxygenator. *Medical technics.* 2023; 4: 21–25.
  30. Esipova OYu, Buchnev AS, Drobyshev AA, Kuleshov AP, Grudinin NV, Bogdanov VK. Evaluation of the oxygen transfer performance of a small membrane oxygenator. *Biomedical Engineering.* 2023; 57: 260–264. <https://doi.org/10.1007/s10527-023-10311-w>.
  31. Есипова ОЮ, Кулешов АП, Богданов ВК, Есипов АС, Волкова ЕА, Грудинин НВ. Разработка малообъемного стенда для проведения процедуры изолированной *ex vivo* перфузии легких мелких животных. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (3): 176–182. Esipova OYu, Kuleshov AP, Bogdanov VK, Esipov AS, Volkova EA, Grudinin NV. Development of a low-volume stand for the procedure of isolated *ex vivo* perfusion of the lungs of small animals. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2024; 26 (3): 176–182. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-176-182>.

Статья поступила в редакцию 29.08.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 29.08.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-201-211

# СПОСОБ ЧИСЛЕННОЙ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЙ НА БИОМЕХАНИКУ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

П.С. Онищенко<sup>1</sup>, К.Ю. Клышников<sup>1</sup>, А.А. Хромов<sup>2</sup>, А.Е. Костюнин<sup>1</sup>, Т.В. Глушкова<sup>1</sup>, Т.Н. Акентьева<sup>1</sup>, Е.А. Овчаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация

**Цель:** провести пилотное исследование влияния кальцификации створчатого аппарата биопротеза клапана сердца на биомеханику и выявить взаимосвязь «напряжение в материале – дисфункция». **Материалы и методы.** Объектом исследования выступили два коммерческих биопротеза митрального клапана «ЮниЛайн» 26-го и 30-го типоразмеров (ЗАО «НеоКор», Россия). Для реконструкции объемов кальция образцы подвергли микрокомпьютерному томографическому сканированию. Полученные трехмерные модели были соотнесены с протезами соответствующих размеров, и в программе инженерного анализа Abaqus CAE (Dassault Systemes, Франция) произвели проекцию на объем запирающего элемента. **Результаты.** Численное моделирование показывает значительное увеличение максимальных принципиальных напряжений в образцах до 90,8 МПа, качественное снижение открытия, а также возросшее воздействие на каркас протеза. Сопоставление эпюр напряжений численного моделирования с образцами демонстрирует связь пиковых значений амплитуд с локализацией разрывов и истончений в створчатом аппарате. **Заключение.** В представленной работе нами были продемонстрированы результаты пилотного исследования взаимосвязи биомеханики в пациент-специфическом кальцинированном митральном протезе клапана сердца «ЮниЛайн» с макроскопическим описанием эксплантированных образцов. Сравнительный этап продемонстрировал влияние величин напряжения с локализацией дисфункций створчатого аппарата.

*Ключевые слова:* биопротез клапана сердца, кальцификация, дисфункции, численное моделирование, биомеханика.

## NUMERICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF XENOPERICARDIAL BIOPROSTHETIC HEART VALVE CALCIFICATIONS ON ITS BIOMECHANICS

P.S. Onishchenko<sup>1</sup>, K.Yu. Klyshnikov<sup>1</sup>, A.A. Khromov<sup>2</sup>, A.E. Kostyunin<sup>1</sup>, T.V. Glushkova<sup>1</sup>, T.N. Akentieva<sup>1</sup>, E.A. Ovcharenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russian Federation

**Objective:** to conduct a pilot study of the effect of bioprosthetic heart valve leaflet calcification on biomechanics and to identify the «stress in the material – dysfunction» relationship. **Materials and methods.** The study's focus was on two commercially available UniLine bioprosthetic mitral valves sized 26 and 30 (NeoCor, Russia). The samples were subjected to microcomputer tomographic scanning in order to reconstruct calcium volumes. The resulting 3D models were correlated with prostheses of corresponding sizes and projected to the volume of the locking element in the Abaqus/CAE engineering analysis software (Dassault Systemes, France). **Results.** According to numerical modeling, the maximum principal stresses increased significantly to 90.8 MPa in the samples,

**Для корреспонденции:** Онищенко Павел Сергеевич. Адрес: 650002, Кемерово, б-р им. акад. Л.С. Барбараша, д. 6. Тел. (3842) 34-55-86. E-mail: onis.pavel@gmail.com

**Corresponding author:** Pavel Onishchenko. Address: 6, Barbarash boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (3842) 34-55-86. E-mail: onis.pavel@gmail.com

the opening decreased qualitatively, and impact on the prosthetic frame increased. Comparison of stress diagrams of numerical simulation with samples demonstrates the relationship between peak amplitude and rupture and thinning localizations in the flap apparatus. **Conclusion.** The work presented demonstrated the findings of a pilot study of the connection between biomechanics in a patient-specific calcified mitral prosthetic heart valve UniLine and macroscopic characterization of explanted samples. The comparative stage showed that stress values correlate with localization of leaflet dysfunction.

*Keywords: bioprosthetic heart valves, calcification, dysfunctions, numerical modeling, biomechanics.*

## ВВЕДЕНИЕ

По оценкам различных источников, на территории Российской Федерации ежегодно проводят более 9000 операций на клапанах сердца, причем доля биопротезов составляет не менее 19% [1]. Такие заместители имеют преимущества перед механическими аналогами – отсутствие постоянного приема антикоагулянтов и воспроизведение нативной гемодинамики за счет особенностей конструкции и материала запирающего элемента [2–4]. Однако более 30% биопротезов через 10–15 лет требуют замены по причине развития дисфункций различного характера – кальцификации, образования паннуса, разрывов и перфораций [5]. В связи с этим задача исследования глубоких механизмов развития [6–8] и предотвращения [8, 9] дегенеративных изменений в биологической ткани запирающего элемента протеза привлекает большое количество групп исследователей. Среди основных подходов к изучению проблемы дисфункции биопротезов можно выделить:

- методы визуализации (рентген, компьютерная томография (КТ), микро-КТ) [10–12];
- гистологический анализ [13–16];
- иммуногистохимический анализ и иммунофлюоресценцию [16–19];
- блоттинг и протеомное профилирование [20–22];
- секвенирование [23–25];
- сканирующую электронную микроскопию [16, 26, 27].

Большинство вышеописанных методов в современных исследованиях используют совместно, получая развернутое описание характера присутствующих дисфункций: разрушение тканей, инфильтрацию клетками, бактериями, белками.

С развитием методов компьютерного моделирования стали доступны подходы, оценивающие биомеханику протезов клапанов сердца с позиции механического поведения как его отдельных компонентов, так и изделия в целом [28–33]. Одной из областей интереса исследователей является оценка напряженно-деформированного состояния материала и динамики развития дисфункции [32–35]. В ранних работах, освещающих биомеханику пораженного створчатого аппарата, используют способ описания запирающего элемента с помощью поверхностей

(shell), при этом толщина материала является характеристикой имитируемого объекта [28, 34]. Позднее исследователи стали использовать объемные модели [32], которые являются более точными с точки зрения воспроизведения натурального поведения образца. Кальциевые депозиты аналогично могут быть заданы как характеристика элементов расчетной сетки (модели материала) [28] или описаны как трехмерное тело на поверхности створчатого аппарата [32, 34]. Однако, как известно из литературных источников [36–39], такое дегенеративное изменение структуры запирающего элемента может быть локализовано в толще запирающего элемента. Таким образом, существенным недостатком описанных примеров является способ описания объекта исследования в математической постановке.

Для преодоления недостатков описанных работ, посвященных численному моделированию дисфункции биопротеза клапана сердца, нами был разработан подход к постановке эксперимента *in silico* и оценена его работа на примере интактной (исходной) и пациент-специфической модели биопротеза клапана сердца. А также проведено сравнение полученных результатов численного моделирования с дисфункциями иссеченных ксеноперикардальных митральных протезов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выступили два митральных биологических протеза «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Россия) [40, 41] диаметром 26 и 30 мм (рис. 1, а), эксплантированные в плановом порядке по причине развившейся дисфункции спустя 4,3 и 5,3 года соответственно. В течение 4 часов после эксплантации производили фотосъемку зон дисфункций, подробное макроскопическое визуальное описание для последующего сопоставления с результатами симуляции биомеханики. Далее оба образца были подвергнуты исследованию с использованием микрокомпьютерной томографии по методике, описанной нами ранее [27]. Полученные таким образом томографические срезы импортировали в программное обеспечение для медицинского трехмерного инжиниринга Mimics (Materialise, Бельгия), где получали объемные модели кальцификатов (рис. 1, б) – как

рентгенологически плотных областей, по методике, описанной ранее [42].

Далее переходили к созданию расчетной модели в среде инженерного анализа Abaqus (Dassault Systemes, Франция) с использованием решателя Dynamic/Explicit. Для этого трехмерную модель биопротеза, состоящую из полипропиленового и проволочного опорных компонентов, трех створок (рис. 1, в), дополняли объемными моделями кальцификатов (рис. 2, б). На основании такой комбинации объектов строили трехмерную расчетную сетку из шестигранных твердотельных элементов C3D8 для полипропиленового основания каркаса и створчатого аппарата; тетраэдров C3D4 – для проволочных

компонентов из никелида титана. Причем всего было использовано 15 862 и 21 031 элемент для протезов диаметра 26 и 30 мм соответственно.

Биомеханику створчатого аппарата с участками кальцификации исследовали при имитации двух сердечных циклов при частоте «сокращений» 70 уд/мин – на временном промежутке 0–1,8 с включительно. Модели материалов в данном исследовании были заданы исходя из документации производителя [43] и литературных источников [44, 45]. Участки кальцификации описывали за счет придания им свойств жесткого материала, согласно литературным данным [44]. Данные одноосного растяжения материалов, применяемых для производства створ-

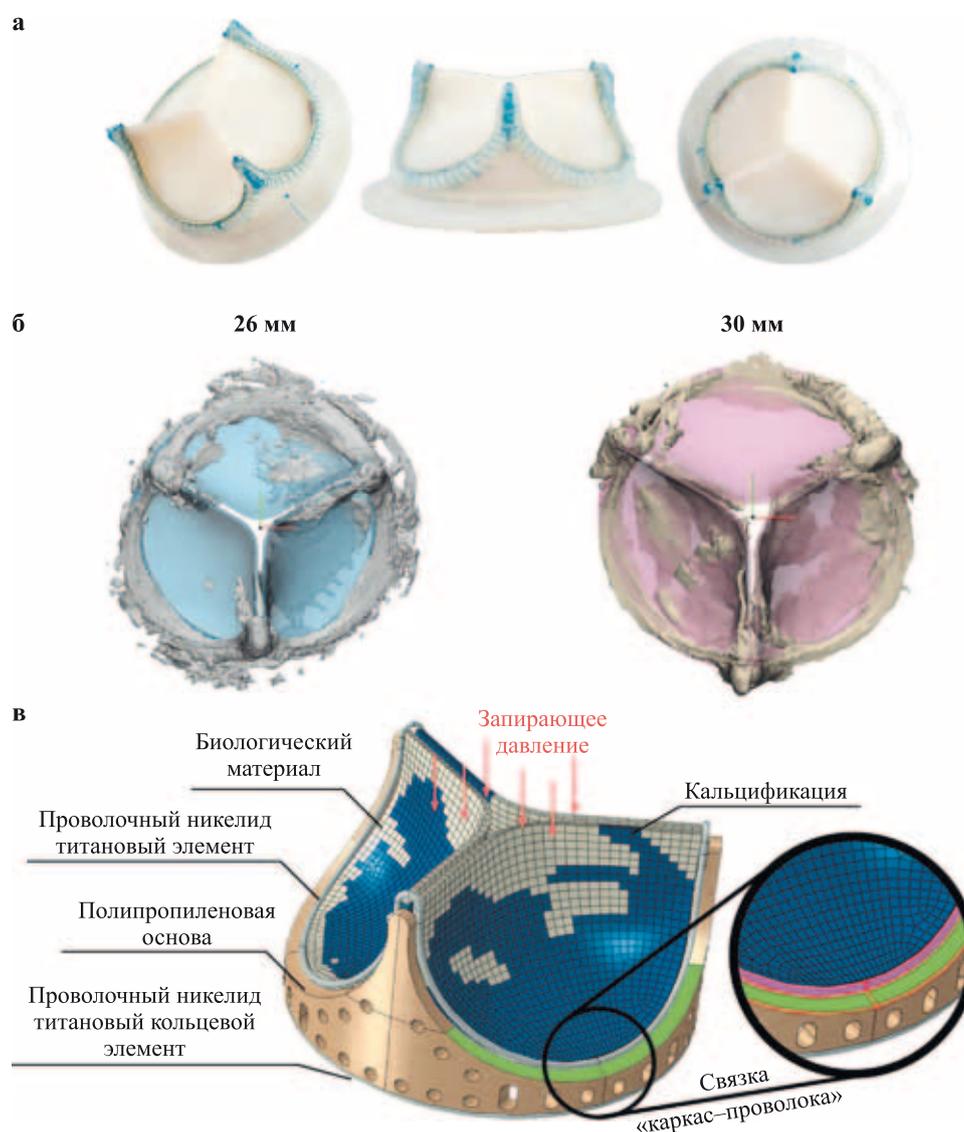


Рис. 1. Митральный биопротез «ЮниЛайн»: а – общий вид; б – сопоставление модели протеза и реконструированных из микро-КТ кальцификатов; в – описание компонентов сборки, визуализация приложенного давления и взаимодействия пар элементов

Fig. 1. Mitral bioprosthesis UniLine: а – general view; б – comparison of the prosthesis model and calcificates reconstructed from micro-CT; в – description of the assembly components, visualization of applied pressure and interaction of the pairs of elements

чатого аппарата [46], импортировали в среду Abaqus/CAE, где были подобраны коэффициенты нелинейной модели (табл.) для следующего уравнения:

$$W = \sum_{i=0}^n C_{i0}(I_1 - 3)^i,$$

где  $W$  – плотность энергии деформации;  $C_{i0}$  – коэффициент Ривлина;  $I_1$  – первая инварианта деформации тензора Грина.

Контактирование створок описывали с использованием жестких («Hard contact») взаимодействий с коэффициентом трения, равным 0,2. Соединение всех компонентов протеза в единое «изделие» производили с помощью попарной связки типа «tie» между узлами полипропиленового каркаса и проволочными компонентами, верхним проволочным компонентом

Таблица

**Коэффициенты нелинейной модели биоматериала**  
**Coefficients of the nonlinear biomaterial model**

$C_{10}$ , МПа	$C_{20}$ , МПа	$C_{30}$ , МПа	$C_{40}$ , МПа
0,0071	0,5036	1,023	-0,651

и нижним пришитым краем створки. Граничные условия полной фиксации – нулевого перемещения и отсутствия вращения – прилагали к нижнему кольцевому проволочному компоненту (рис. 1, в). Внешнее воздействие крови воспроизводили приложением к запирающему элементу давления (рис. 2, а) со стороны левого желудочка (рис. 1, в).

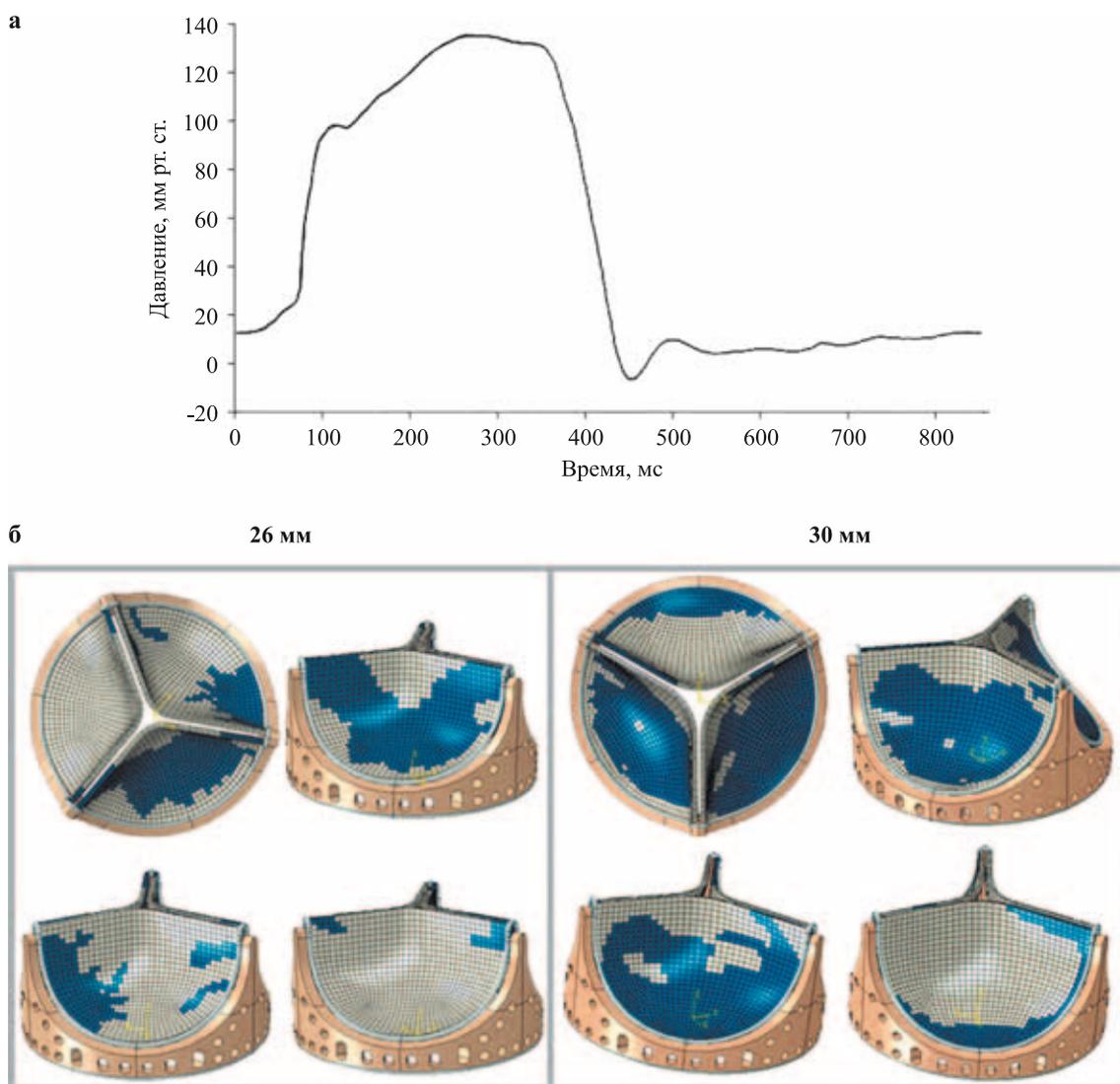


Рис. 2. Методика моделирования: а – прилагаемое давление к запирающему элементу; б – расположение кальцификатов (синий цвет) в объеме биоматериала створчатого аппарата (серый цвет)

Fig. 2. Modeling methodology: a – pressure applied to the valve plug; б – location of calcificates (blue) in the biomaterial of the flap apparatus (gray)

В качестве образца сравнения в обоих случаях использовали модели «ЮниЛайн» без включения участков кальция, т. е. с однородными створками, выполненными из исходного материала – ксеноперикарда. Количественной характеристикой биомеханики всех исследованных объектов стало максимальное принципиальное напряжение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Моделирование биомеханики протеза без дегенеративных изменений

На данном этапе проводили симуляцию функционирования моделей без кальцификации створчатого аппарата в интактном состоянии. Результаты показаны на рис. 3.

Видны повышения напряжений в областях комиссуральных стоек, равномерное распределение в объеме полипропиленового компонента, а также симметричное воздействие створчатого аппарата на проволочный компонент. При этом во время всего сердечного цикла пиковые претерпеваемые воздействия не превышают 11,5 и 16,5 МПа для диаметров 26 и 30 мм соответственно, что значительно меньше порогового значения необратимой деформации [44, 47].

### Моделирование с учетом кальциевых депозитов в объеме створчатого аппарата

Включение в модель кальцификации створок ожидаемо изменило характер функционирования

биопротеза: значительно возросли пиковые значения максимальных принципиальных напряжений, также качественно отмечено снижение степени открытия (рис. 4).

Более всего на биомеханику оказало влияние включение кальцификатов в биопротез «ЮниЛайн» диаметра 26 мм. Так, пиковые максимальные принципиальные напряжения в объеме кальцификатов варьируются от 30,5 до 48,8 МПа, причем они расположены в области взаимодействия с проволочным элементом каркаса. Такой эффект является следствием растяжения материала в момент запирания, поскольку при открытии амплитуды снижаются в среднем до 20 МПа. Стоит отметить: в кальциевых депозитах большого объема величина пиковых максимальных принципиальных напряжений ниже меньших скоплений (30 МПа в закрытом состоянии и 6,3 МПа в открытом); как полипропиленовая основа, так и проволочный элемент каркаса претерпевают значительные воздействия по сравнению с интактным состоянием.

«ЮниЛайн» диаметра 30 мм ввиду большего количества биоматериала в составе запирающего элемента показал более равномерное распределение напряжений, однако, как и у первого образца, эти значения значительно выше непораженного варианта: до 90,8 МПа в закрытом состоянии и 55,9 МПа в фазе открытия в зоне свободного края створки. Значительного изменения воздействия на полипропиленовый компонент каркаса отмечено не было.

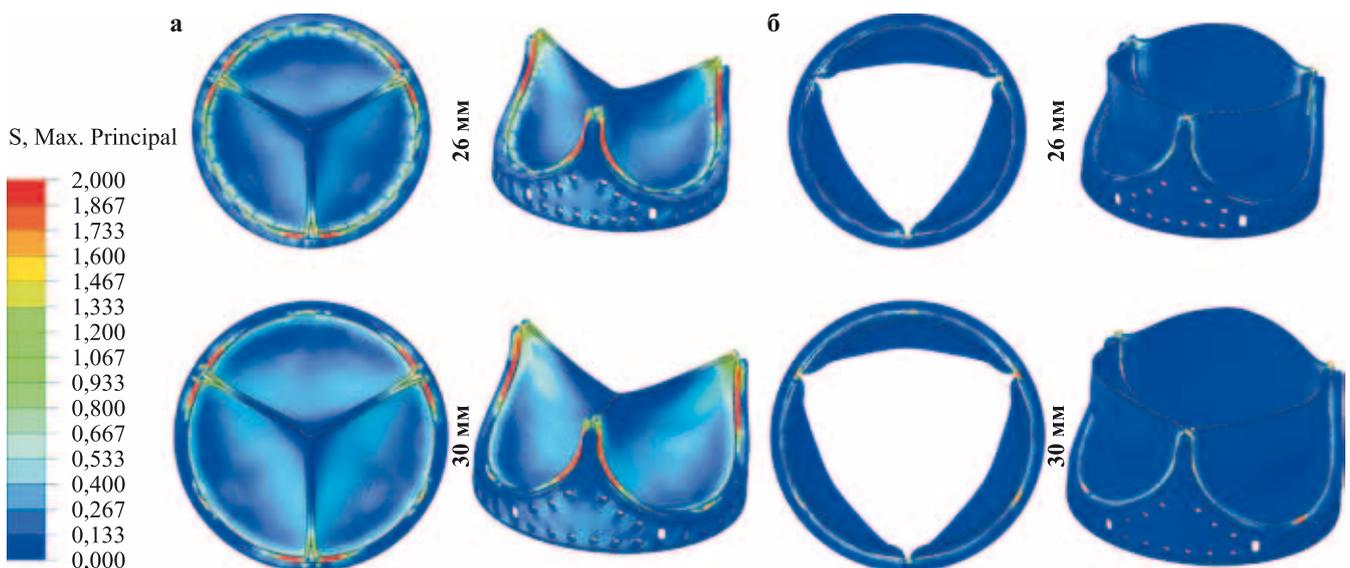


Рис. 3. Результаты численного моделирования биопротеза «ЮниЛайн» диаметра 26 мм (верхний ряд) и 30 мм (нижний ряд) в интактном состоянии: а – при закрытии,  $T = 1,188$  с; б – при максимальном открытии,  $T = 1,584$  с

Fig. 3. Results of numerical modeling of the UniLine bioprosthetic valve of 26 mm (top row) and 30 mm (bottom row) diameter in an intact state: а – at closure,  $T = 1.188$  sec; б – at maximum opening,  $T = 1.584$  sec

### Сопоставление результатов биомеханики кальцинированных биопротезов и фотографий иссеченных образцов

На данном этапе был рассмотрен вопрос, каким образом включенные в объем створчатого аппарата кальцификаты и вызываемые ими зоны локальных увеличений напряжений (рис. 5, б, в) могут быть соотнесены с дисфункциями у рассматриваемых иссеченных образцов биопротезов (рис. 5, а).

Исследование показывает неравномерность и значительные перепады в величинах возникающих

напряжений, что соответствует наличию истончения ткани в таких зонах (рис. 5, б, в) и разрывов (рис. 5, в). Они локализованы в комиссуральных зонах, что может свидетельствовать о значительном влиянии растяжения в механизм развития структурных изменений. Один из возможных механизмов развития дисфункции – истирание и нарушение поверхностное слоя створчатого аппарата в области крепления к проволочному компоненту каркаса, что облегчает проникновение кальция в объем запирающего элемента.

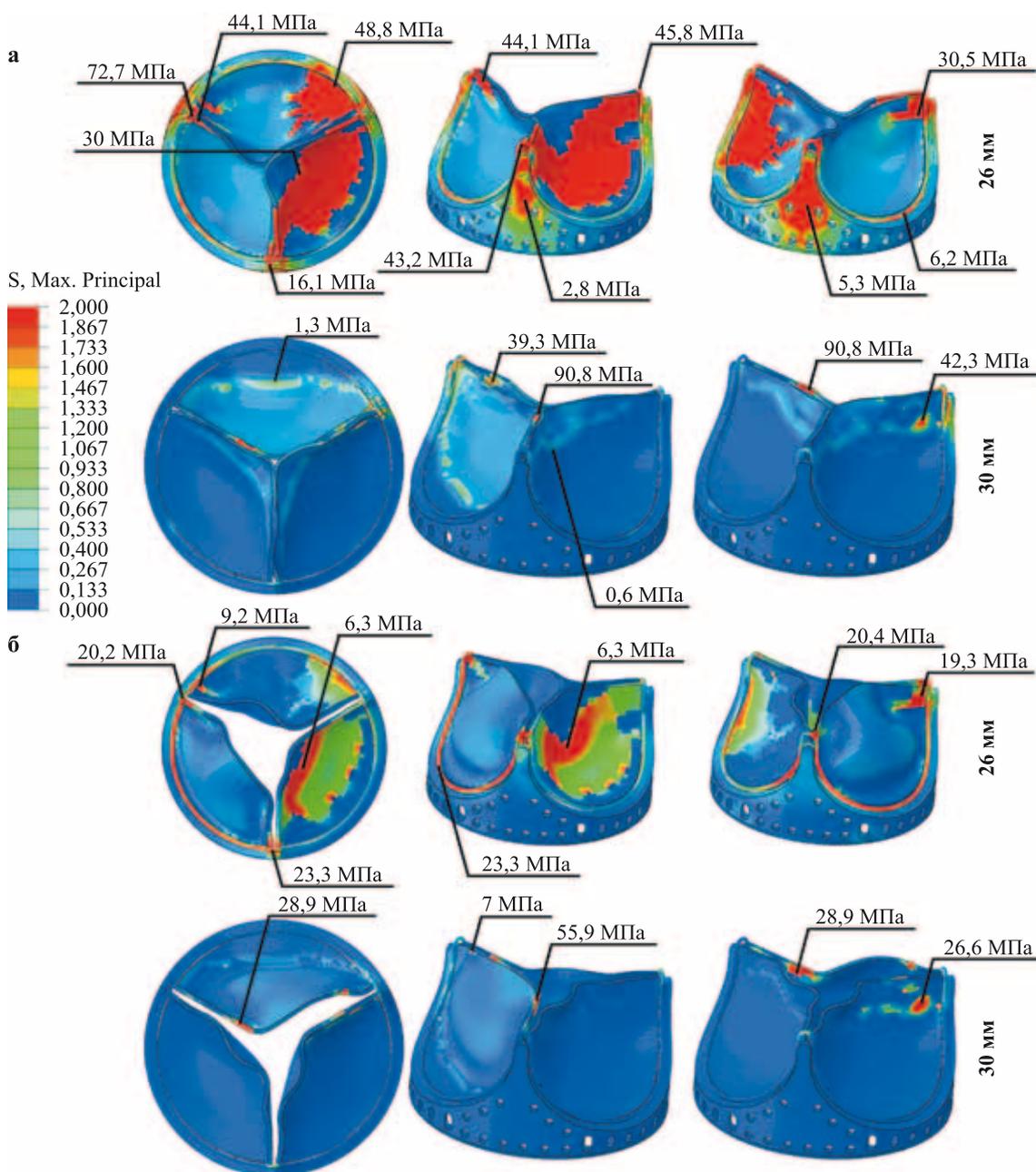


Рис. 4. Результаты численного моделирования биомеханики митрального протеза «ЮниЛайн» диаметра 26 и 30 мм: а – в закрытом состоянии, T = 1,188 с; б – в открытом состоянии, T = 1,584 с

Fig. 4. Results of numerical modeling of the biomechanics of the UniLine bioprosthetic mitral valve with a diameter of 26 and 30 mm: а – in closed state, T = 1.188 sec; б – in open state, T = 1.584 sec

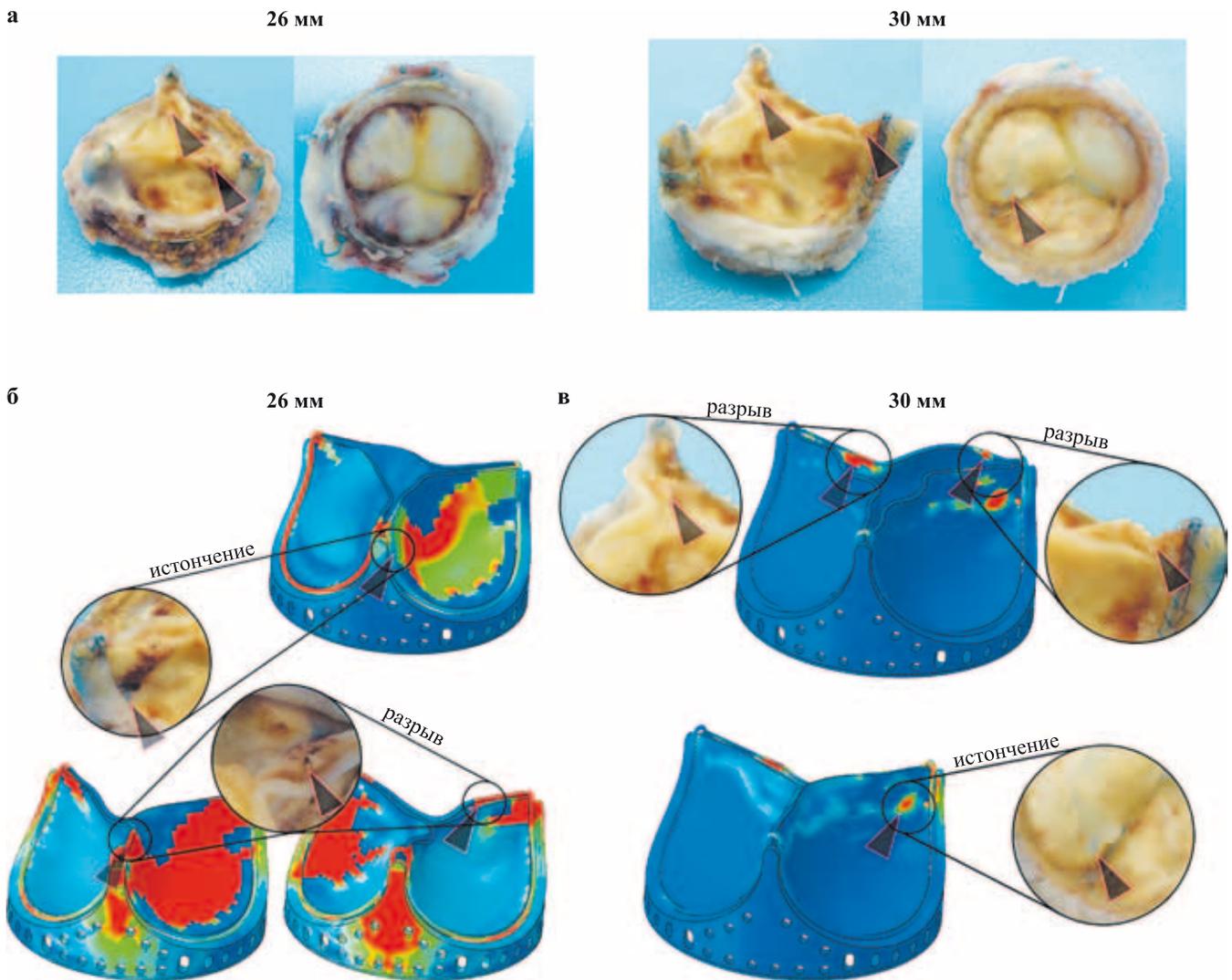


Рис. 5. Сравнение иссеченных образцов (а) и сопоставление участков дисфункций с результатами моделирования биопротезов «ЮниЛайн» диаметром 26 мм (б) и 30 мм (в). Полупрозрачными указателями выделены соответствующие участки сравнения. Окраска эпюр соответствует шкале максимального принципиального напряжения [0, 2] МПа

Fig. 5. Comparing of excised samples (a) and comparison of dysfunction areas with modeling results of calcified bioprostheses UniLine 26 mm (б) and 30 mm (в) diameter. The corresponding comparison areas are highlighted with translucent pointers. The coloring of the diagrams corresponds to the scale of maximum principal stress [0, 2] MPa

## ОБСУЖДЕНИЕ

С одной стороны, различные группы исследователей в своих работах показывают значительное влияние структурных изменений структуры искусственного заместителя клапана сердца. M.S. Hamid в 1987 году [28] рассматривал влияние расположения кальциевых депозитов и наличия перфорации на вибрации в куполе створчатого аппарата. Ввиду низких вычислительных возможностей того времени авторы производили оценку фундаментальной собственной частоты, которая является важным параметром для понимания механического поведения и эксплуатационных характеристик биопротезов. Она дает представление о стабильности и долговечности клапана. Исследование показало снижение частот при на-

личии перфорации в центральной части протеза с 55 Гц (нативный здоровый клапан) до 52 Гц, включение кальция увеличило данную характеристику до 62 Гц, а в случае поражения трех створок – до 145 Гц. С улучшением компонентной базы и значительным ростом производительности вычислительных машин в 2016 году [34] на примере коммерческого протеза Edward SAPIEN (Edward Lifescience Inc., США) была показана симуляция имплантации баллонорасширяемого протеза в кальцинированный нативный клапан. В работе показаны распределения напряжений и приведены результаты биомеханики створчатого аппарата в зависимости от способа расположения имплантированного протеза. Приведенные результаты показывают увеличение амплитуд напряжений в областях скопления кальция, превышающие

0,5 МПа по компоненту тензора напряжений  $\sigma_1$ , при этом «чистая» поверхность не претерпевает таких воздействий (менее 0,15 МПа). Расширение подхода к моделированию стенозированных клапанов сердца продемонстрировали в 2020 году T. Qin et al. [32], показав взаимосвязь между распределением напряжений с расположением кальцификаций на примере нативных пациент-специфических клапанов. Приведенные результаты демонстрируют значительное влияние на равномерность распределения напряжений в куполе створчатого аппарата, причем они сконцентрированы в зонах примыкания отложений и купола створки. Количественная оценка показывает увеличение амплитуд в среднем до  $1,4 \pm 0,08$  раза относительно «чистой» модели в зависимости от степени поражения.

С другой стороны, в различных работах, описывающих структурные нарушения биологических протезов клапанов сердца, можно увидеть на гистологических срезах кальциевые депозиты с разрушенным клеточным матриксом вокруг них как на моделях животных, так и на иссеченных вследствие клапанной недостаточности [36–39]. Принцип образования разрывов и перфораций ясен из рассмотрения окружающей ткани – происходит «отслоение» коллагеновых волокон от минерального включения, который можно объяснить механическим воздействием во время сердечного цикла.

Аналогичное наблюдение было сделано в данной работе, где в зонах высоких напряжений наблюдались разрывы и истончения биоматериала на иссеченных образцах. Продemonстрированные результаты показывают значительный вклад кальцификации створчатого аппарата в характер биомеханики, возникающие максимальные принципиальные напряжения и качественно демонстрируют неспособность пораженных запирающих элементов протеза обеспечивать схожую с нативной гемодинамику. Двух рассмотренных образцов достаточно для иллюстрации возможных взаимосвязей «напряжение–дисфункция». Для получения системных выводов и уточнения результатов необходимо провести многоцентровое исследование как со стороны биомеханического вклада с использованием методов неинвазивной визуализации и реконструкции кальциевых депозитов, так и с применением современных подходов иммунофенотипирования. Нами была продемонстрирована методика, позволяющая на примере используемых образцов провести пилотное исследование для получения предварительных выводов.

## ВЫВОДЫ

В результате выполнения данной работы на примере двух иссеченных по причине структурной де-

генерации биопротезов «ЮниЛайн» диаметра 26 и 30 мм было проведено исследование биомеханического вклада включения кальцификации запирающего элемента на распределение напряжений в каркасе и куполе створок, а также сравнение зон локальных повышенных напряжений с локализацией разрывов и истончений на эксплантированных образцах. Полученные данные показывают значительный рост амплитуд до 90,8 МПа в куполе створчатого аппарата в объемах кальциевых депозитов, оказывающих негативное влияние на структуру окружающих тканей, приводящих к разрывам и истончениям. Отмечено увеличенное воздействие на проволочные элементы и полипропиленовый компонент («ЮниЛайн» 26 мм) при моделировании функционирования с учетом структурного изменения.

*Работа выполнена в рамках фундаментальной научно-исследовательской работы НИИ КПССЗ по теме: «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (научный руководитель – академик РАН Л.С. Барбараш), шифр темы 0419-2022-0001.*

*Коллектив авторов благодарит за оказанное содействие в рамках выполнения проекта «Фонд поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук», в частности д. м. н., профессора РАН Е.В. Григорьева.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия ЛА, Милиевская ЕБ, Кудзоева ЗФ, Прянишников ВВ, Скопин АИ, Юрлов ИА. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М., 2018; 270. Bokeria LA, Milievskaya EB, Kudzoeva ZF, Pryanishnikov VB, Skopin AI, Yurlov IA. Cardiovascular Surgery – 2018. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow, 2018; 270.
2. Bonow RO, O’Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2020 May

- 5 [cited 2023 May 26]; 75 (17): 2236–2270. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068084/>.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet]*. 2017 Jun 20 [cited 2023 May 26]; 135 (25): e1159–e1195. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000503>.
  4. Marom G, Einav S. New insights into valve hemodynamics. *Rambam Maimonides Med J*. 2020 Apr 29; 11 (2): e0014. doi: 10.5041/RMMJ.10400.
  5. Velho TR, Pereira RM, Fernandes F, Guerra NC, Ferreira R, Nobre Á. Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration: a Review from a Basic Science Perspective. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2022; 37 (2): 239–250. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0635.
  6. Brockbank KGM, Song YC. Mechanisms of bioprosthetic heart valve calcification. *Transplantation*. 2003; 75 (8): 1133–1135. doi: 10.1097/01.TP.0000062864.54455.E5.
  7. Scott Rapoport H, Connolly JM, Fulmer J, Dai N, Murti BH, Gorman RC et al. Mechanisms of the in vivo inhibition of calcification of bioprosthetic porcine aortic valve cusps and aortic wall with triglycidylamine/mercapto bisphosphonate. *Biomaterials*. 2007; 28 (4): 690–699. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.09.029.
  8. Wen S, Zhou Y, Yim WY, Wang S, Xu L, Shi J et al. Mechanisms and Drug Therapies of Bioprosthetic Heart Valve Calcification. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 3; 13: 909801. doi: 10.3389/fphar.2022.909801.
  9. Тимченко ТП. Бисфосфонаты как потенциальные ингибиторы кальцификации биопротезов клапанов сердца (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2022; 14 (2): 68–79. Timchenko TP. Bisphosphonates as Potential Inhibitors of Calcification in Bioprosthetic Heart Valves (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2022; 14 (2): 68–79. doi: 10.17691/stm2022.14.2.07.
  10. Alwan L, Bernhard B, Brugger N, de Marchi SF, Praz F, Windecker S et al. Imaging of Bioprosthetic Valve Dysfunction after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 29; 13 (11): 1908. doi: 10.3390/diagnostics13111908.
  11. Piérard S, Seldrum S, Muller T, Gerber BL. Evaluation of aortic bioprosthesis stenosis by multidetector CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012; 6 (1): 62–65. doi: 10.1016/j.jcct.2011.11.005.
  12. Carlidge TRG, Doris MK, Sellers SL, Pawade TA, White AC, Pessotto R et al. Detection and Prediction of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (10): 1107–1119. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.056.
  13. Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative histological examination of mechanical heart valves. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (5): 655–661. doi: 10.1086/427504.
  14. Sellers SL, Turner CT, Sathananthan J, Carlidge TRG, Sin F, Bouchareb R et al. Transcatheter Aortic Heart Valves: Histological Analysis Providing Insight to Leaflet Thickening and Structural Valve Degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12 (1): 135–145. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.028.
  15. Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative histological examination of bioprosthetic heart valves. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (5): 590–596. doi: 10.1086/500135.
  16. Прокудина ЕС, Сенокосова ЕА, Антонова ЛВ, Мухамадияров РА, Кошелев ВА, Кривкина ЕО и др. Морфологические особенности ремоделирования биологических и тканеинженерных сосудистых заплат: результаты испытаний на модели овцы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023; 38 (4): 250–259. Prokudina ES, Senokosova EA, Antonova LV, Muhamadiyarov RA, Koshelev VA, Krivkina EO et al. Morphological features of biological and tissue-engineered vascular patches remodeling: results of tests on a sheep model. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023; 38 (4): 250–259. [In Russ., English abstract]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-250-259.
  17. Богданов ЛА, Великанова ЕА, Шишкова ДК, Шабеев АР, Кутихин АГ. Ремоделирование неоинтимы при каротидном атеросклерозе: влияние матриксных металлопротеиназ-2 и -9 и сосудистых гладкомышечных клеток различного фенотипа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64 (4): 20–30. Bogdanov LA, Velikanova EA, Shishkova DK, Shabaev AR, Kutikhin AG. Neointimal remodeling in carotid atherosclerosis: roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 and different phenotypes of vascular smooth muscle cells. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020; (4): 20–30. [In Russ, English abstract]. doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.20-30.
  18. Human P, Bezuidenhout D, Aikawa E, Zilla P. Residual Bioprosthetic Valve Immunogenicity: Forgotten, Not Lost. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 4; 8: 760635. doi: 10.3389/fcvm.2021.760635.
  19. Marro M, Kossar AP, Xue Y, Frasca A, Levy RJ, Ferrari G. Noncalcific mechanisms of bioprosthetic structural valve degeneration. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (3): 1–13. doi: 10.1161/JAHA.120.018921.
  20. Шишкова ДК, Глушкова ТВ, Ефимова ОС, Попова АН, Малышева ВЮ, Колмыков РП и др. Сравнение морфологических и химических свойств сферических и игольчатых кальций-фосфатных бионосов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (1): 59–69. Shishkova DK, Glushkova TV, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Kolmykov RP et al. Morphological and Chemical Properties of Spherical and Needle Calcium Phosphate Bions. *Complex Issues Cardiovasc Dis*. 2019; 8 (1): 59–69. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-59-69.

21. Abramov A, Xue Y, Zakharchenko A, Kurade M, Soni RK, Levy RJ, Ferrari G. Bioprosthetic heart valve structural degeneration associated with metabolic syndrome: Mitigation with polyoxazoline modification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023 Jan 3; 120 (1): e2219054120. doi: 10.1073/pnas.2219054120.
22. Smart I, Goecke T, Ramm R, Petersen B, Lenz D, Haverich A et al. Dot blots of solubilized extracellular matrix allow quantification of human antibodies bound to epitopes present in decellularized porcine pulmonary heart valves. *Xenotransplantation*. 2021; 28 (1). doi: 10.1111/xen.12646.
23. Asanov MA, Kazachek YV, Evtushenko AV, Teplova YE, Ponasenko AV. Comparison of Microflora Isolated From Peripheral Blood and Valvular Structures of the Heart in Patients With Infective Endocarditis. *Acta Biomed Sci*. 2022; 7 (2): 91–98. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.10.
24. Mohammadi MM, Bavi O. DNA sequencing: an overview of solid-state and biological nanopore-based methods. *Biophys Rev*. 2022; 14 (1): 99–110. doi: 10.1007/s12551-021-00857-y.
25. Rovey C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43 (1): 163–167. doi: 10.1128/JCM.43.1.163-167.2005.
26. Mukhamadiyarov RA, Bogdanov LA, Glushkova TV, Shishkova DK, Kostyunin AE, Koshelev VA et al. Embedding and backscattered scanning electron microscopy: A detailed protocol for the whole-specimen, high-resolution analysis of cardiovascular tissues. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 25; 8: 73954. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.
27. Keklikoglou K, Arvanitidis C, Chatzigeorgiou G, Chatziniolaou E, Karagiannidis E, Koletsis T et al. Micro-CT for biological and biomedical studies: A comparison of imaging techniques. *J Imaging*. 2021 Sep 1; 7 (9): 172. doi: 10.3390/jimaging7090172.
28. Hamid MS, Sabbah HN, Stein PD. Vibrational analysis of bioprosthetic heart valve leaflets using numerical models: Effects of leaflet stiffening, calcification, and perforation. *Circ Res*. 1987; 61 (5): 687–694. doi: 10.1161/01.RES.61.5.687.
29. Claiborne TE, Sheriff J, Kuetting M, Steinseifer U, Slepian MJ, Bluestein D. In vitro evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymeric prosthetic heart valve. *J Biomech Eng*. 2013 Feb; 135 (2): 021021. doi: 10.1115/1.4023235.
30. Claiborne TE, Xenos M, Sheriff J, Chiu WC, Soares J, Alemu Y et al. Toward optimization of a novel trileaflet polymeric prosthetic heart valve via device thrombogenicity emulation. *ASAIO J*. 2013; 59 (3): 275–283. doi: 10.1097/MAT.0b013e31828e4d80.
31. Xuan Y, Dvir D, Wang Z, Mizoguchi T, Ye J, Guccione JM et al. Stent and leaflet stresses in 26-mm, third-generation, balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 157 (2): 528–536. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.115.
32. Qin T, Caballero A, Mao W, Barrett B, Kamioka N, Lera-kis S, Sun W. The role of stress concentration in calcified bicuspid aortic valve. *J R Soc Interface*. 2020 Jun; 17 (167): 20190893. doi: 10.1098/rsif.2019.0893.
33. Kazik HB, Kandail HS, LaDisa JF, Lincoln J. Molecular and Mechanical Mechanisms of Calcification Pathology Induced by Bicuspid Aortic Valve Abnormalities. *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 26; 8: 677977. doi: 10.3389/fcvm.2021.677977.
34. Sturla F, Ronzoni M, Vitali M, Dimasi A, Vismara R, Preston-Maher G et al. Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study. *J Biomech*. 2016; 49 (12): 2520–2530. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.03.036.
35. Weinberg EJ, Schoen FJ, Mofrad MRK. A computational model of aging and calcification in the aortic heart valve. *PLoS One*. 2009 Jun 18; 4 (6): e5960. doi: 10.1371/journal.pone.0005960.
36. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 86 (1): 115–125. doi: 10.1016/s0022-5223(19)39217-7.
37. Van der Valk DC, Fomina A, Uiterwijk M, Hooijmans CR, Akiva A, Kluin J et al. Calcification in Pulmonary Heart Valve Tissue Engineering: A Systematic Review and Meta-Analysis of Large-Animal Studies. *JACC Basic to Transl Sci*. 2023; 8 (5): 572–591. doi: 10.1016/j.jacbs.2022.09.009.
38. Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ. Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol*. 1986; 123: 134–145.
39. Sakaue T, Koyama T, Nakamura Y, Okamoto K, Kawashima T, Umeno T et al. Bioprosthetic Valve Deterioration: Accumulation of Circulating Proteins and Macrophages in the Valve Interstitium. *JACC Basic to Transl Sci*. 2023; 8 (7): 862–880. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.01.003.
40. Халивопуло ИК, Евтушенко АВ, Шабалдин АВ, Трошкинев НМ, Стасев АН, Кокорин СГ, Барбараш ЛС. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения дисфункции биологических протезов митрального клапана классическим методом и методом «протез-в-протез» с использованием propensity score matching. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023; 12 (2): 57–69. Khalivopulo IK, Evtushenko AV, Shabaldin AV, Troshkinev NM, Stasev AN, Kokorin SG, Barbarash LS. Comparison of Propensity Scores for Surgical Treatment of Bioprosthetic Mitral Valve Dysfunction Using Traditional and «Valve-in-Valve» Methods. *Complex Issues Cardiovasc Dis*. 2023; 12 (2): 57–69. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-2-57-69.
41. Федоров СА, Чигинев ВА, Журко СА, Гамзаев АБ, Медведев АП. Клинические и гемодинамические результаты использования различных моделей биологических протезов для коррекции сенильных пороков аортального клапана. *Современные технологии в медицине*. 2016; 8 (4): 292–296. Fedorov SA, Chigi-

- nev VA, Zhurko SA, Gamzaev AB, Medvedev AP. Clinical and hemodynamic results of using different models of biological prostheses for correction of senile aortic valve malformations. *Modern Technologies in Medicine*. 2016; 8 (4): 292–296. (in Russ).
42. Pestiaux C, Pyka G, Quirynen L, De Azevedo D, Vanoverschelde JL, Lengelé B et al. 3D histopathology of stenotic aortic valve cusps using ex vivo microfocus computed tomography. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Apr 25; 10: 1129990. doi: 10.3389/fcvm.2023.1129990.
43. ExxonMobil. Datasheet. 2022 [cited 2023 Jul 19]. p. 2 ExxonMobilTM PP1014H1 Polypropylene Homopolymer. Available from: <https://exxonmobilchemical.ulprospector.com/datasheet.aspx>.
44. Finotello A, Gorla R, Brambilla N, Bedogni F, Auricchio F, Morganti S. Finite element analysis of transcatheter aortic valve implantation: Insights on the modelling of self-expandable devices. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021 Nov; 123: 104772. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104772.
45. Capelli C, Bosi GM, Cerri E, Nordmeyer J, Odenwald T, Bonhoeffer P et al. Patient-specific simulations of transcatheter aortic valve stent implantation. *Med Biol Eng Comput [Internet]*. 2012 Feb [cited 2022 Mar 16]; 50 (2): 183–192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286953/>.
46. Onishchenko P, Glushkova T, Kostyunin A, Rezvova M, Akentyeva T, Barbarash L. Computer models of biomaterials used for manufacture of flap apparatus of prosthetic heart valves. *Mater Sci*. 2023; 0 (7): 30–39. doi: 10.31044/1684-579x-2023-0-7-30-39.
47. Guo S, Shi Y, Zhang H, Meng Q, Su R, Zhang J et al. Design and fabrication of a Nb/NiTi superelastic composite with high critical stress for inducing martensitic transformation and large recoverable strain for biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020 Jul; 112: 110894. doi: 10.1016/j.msec.2020.110894.

Статья поступила в редакцию 19.04.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 19.04.2024

# ИТОГИ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ XII ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ



## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ У ЖИВОГО ДОНОРА С ПОЛУЧЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТАТА S2 И ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



Салимов В.Р.<sup>1</sup>, Монахов А.Р.<sup>1,2</sup>, Мешеряков С.В.<sup>1</sup>, Азизулда Х.<sup>1</sup>, Болдырев М.А.<sup>1</sup>,  
Быстров Д.И.<sup>3</sup>, Курбанов И.И.<sup>2</sup>, Ручьева Н.А.<sup>1</sup>, Готье С.В.<sup>1,2</sup>

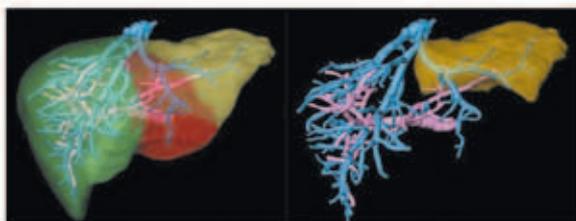
<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Филiaal НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ака. В.И. Шумакова в г. Волжской

### Введение

- Трансплантация печени (ТП) является основным методом лечения терминальных заболеваний печени.
- Реципиенты детского возраста обладают уникальными особенностями и имеют дополнительные факторы риска, включая развитие **large-for-gate синдрома (LFSS)**, когда отношение массы трансплантата к массе реципиента (**graft-to-recipient weight ratio, GRWR**) составляет **более 4%**
- LFSS достоверно увеличивает риск послеоперационных осложнений в столь уязвимой когорте пациентов.
- **Анатомическая редукция** новой латеральной секции (ЛЛС) с получением **моносегментарного графта** является одним из возможных способов предотвращения развития LFSS после ТП у детей.



3D-моделирование (донор)

### Материалы и методы

#### Донор



Мать, 20 лет  
ИМТ 24,4



Анатомия воротной вены: стандартная (Nakamura A)  
Артериальная анатомия: Michels II (замещающая ЛПА от ЛЖА)  
Билиарная анатомия: стандартная



Расчетный объем ЛЛС – 426 см<sup>3</sup>, GRWR – 5,9

Трансплантат S2 – 204 см<sup>3</sup>, GRWR 2,84



#### Реципиент



Мальчик 6 мес.  
Масса тела: 7,2 кг.  
Диагноз: биллиарная атрезия  
PELD: 25

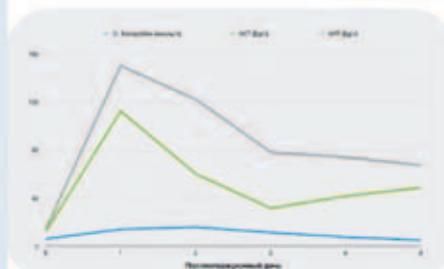
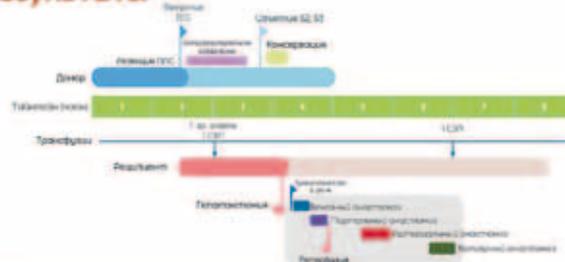


Реверсивный Тренделенбург, French-позиция

### Обсуждение

- Лапароскопическое изъятие фрагментов печени для трансплантации по-прежнему считается технически сложным вмешательством и входит в рутинную практику лишь в отдельных трансплантационных центрах, включая наш.
- Применение **флуоресцентной навигации** и **экстрагансозового подхода** позволило интракорпорально отделить 3-й сегмент печени таким образом, чтобы получить жизнеспособный трансплантат 2-го сегмента.
- Продемонстрирован **первый в России** опыт применения лапароскопического подхода к изъятию моносегментарного трансплантата для трансплантации ребенку.

### Результаты



Донор выписан на 9-е сутки без осложнений





## ПЕРВЫЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У РЕБЁНКА ПОСЛЕ РАННЕ ВЫПОЛНЕННОЙ ОПЕРАЦИИ ФОНТЕНА

Рябцев Д.В., Попцов В.Н., Спирина Е.А., Беков М.М., Кавардакова Е.С., Колядина В.В., Чартаев А.Ч., Кузнецова А.А., Игнаткина А.С., Епремян А.С., Будагаев С.А.  
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» (Москва)

**Введение.** Трансплантация сердца (ТС) пациентам после операции Фонтена сопряжена с высоким риском госпитальной летальности, что связано с предсуществующими Фонтен-ассоциированными полиорганными расстройствами, повторным характером оперативного вмешательства и осложнённым течением раннего посттрансплантационного периода [Mauchley D. C. и соавт., 2015].

**Цель:** анализ непосредственных результатов первого опыта выполнения ТС у ребёнка, ранее перенёсшего несколько последовательных кардиохирургических вмешательств, включая операцию Фонтена.

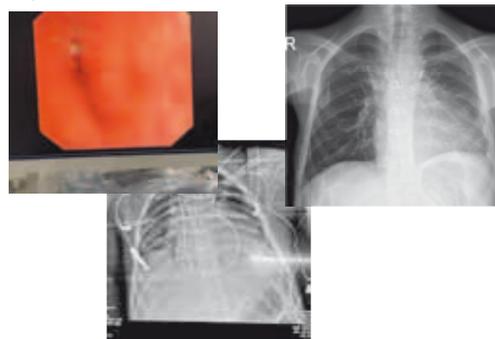
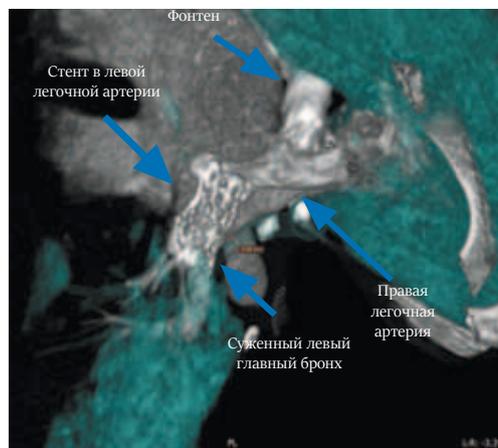
**Описание клинического случая.** Пациент К., 14 лет (мальчик, **рост 160 см, вес 54 кг, S тела 1,55 м<sup>2</sup>, ИМТ 21,1 кг/м<sup>2</sup>**) с **диагнозом:** ВПС, двойное отхождение магистральных артерий от правого желудочка, ДМЖП, межпредсердное сообщение. Гипоплазия левой лёгочной артерии. Объёмная гипоплазия левого желудочка. Атрезия верхнедолевой левой лёгочной артерии. Недостаточность АВ клапана I степени. Состояние после кардиохирургических вмешательств (2011, 2012, 2014, 2015, 2017, 2019, 2023). ХСН 2Б ФК 3 по NYHA. Эрозивный дуоденит, эзофагит. Белок-теряющая энтеропатия. Кардиогенный цирроз печени. Анемия. Статус 1В по UNOS.

**Донор сердца:** мужчина, возраст 27 лет, вес 90 кг, отношение «вес донора / вес реципиента» 1,67, причина смерти мозга – ОНМК, вазопрессорная поддержка – норадреналин 280 нг/кг/мин, аорта 2,6 см, правый желудочек – 2,5 см, левое предсердие – 3,3 см, межжелудочковая перегородка 1,0 см, КДОЛЖ 81 мл, ФИЛЖ 63%, нормокинезия.

• **08.06.2024 г. выполнена ТС** по бикавальной методике с **одномоментной пластикой правой ветви лёгочной артерии ксеноперикардальной заплатой.** Ишемия трансплантата – 252 мин, ИК – 177 мин, время пришивания – 64 мин, время реперфузии трансплантата – 20 мин.

• Удовлетворительная начальная функция сердечного трансплантата: **СИ 3,28 л/мин/м<sup>2</sup>, добутамин 2 мкг/кг/мин.** Периоперационная кровопотеря **200 мл.**

• Ранний послеоперационный период осложнился **постэкстубационной ОДН вследствие обтурационного ателектаза левого лёгкого,** вызванного компрессией левого главного бронха стентированным участком левой ветви лёгочной артерии. ОДН разрешилась после имплантации внутрибронхиального нитинолового покрытого стента (диаметр 8 мм, длина 40 мм). Пациент **выписан из ОРИТ на 7-е послеоперационные сутки.**



**Заключение.** Первый опыт демонстрирует возможность успешного выполнения ТС у ребёнка, перенёсшего несколько кардиохирургических вмешательств, включая операцию Фонтена.

## ПРЕВЕНТИВНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ВЫСОКОГО РИСКА

ПОПЦОВ В.Н., СПИРИНА Е.А., СОЛОДОВНИКОВА А.К., ХАТУЦКИЙ В.М., КУЗНЕЦОВА А.А., ИГНАТКИНА А.С., ГЛИНКИН Г.Б., ЕПРЕМЯН А.С., БУДАГАЕВ С.А.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И.Шумакова» (г. Москва)

### ВВЕДЕНИЕ

Стратегия профилактического (превентивного) применения краткосрочной механической поддержки кровообращения (МПК) при кардиохирургических вмешательствах высокого риска направлена на своевременную коррекцию периперационных расстройств гемодинамики и сократительной способности миокарда [Lorusso R. и соавт., 2020]. **Цель исследования:** изучить непосредственные результаты трансплантации сердца (ТС), выполненной в условиях превентивной МПК методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (пВАЭКМО).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 78 реципиентов – 8 (10,2%) женщин и 70 (89,8%) мужчин, средний возраст которых составил  $46,1 \pm 12,0$  (медиана 46,0) года, вес –  $85,4 \pm 17,5$  кг, ИМТ –  $27,8 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>, основное заболевание сердца – ДКМП (n = 47 (60,2%), ИБС (n = 22 (28,2%)), необратимая дисфункция сердечного трансплантата (n = 5 (6,4%)). Неотложность выполнения ТС соответствовала статусу 1В (n = 41 (52,6%)) и статусу 2 (n = 37 (47,4%)), выраженность ХСН  $3,5 \pm 0,5$  Ф К по классификации NYHA. Предтрансплантационные параметры гемодинамики: ЦВД –  $9,9 \pm 4,4$  мм рт. ст., среднее ДЛА –  $32,3 \pm 10,6$  мм рт. ст., ЗДЛА –  $19,9 \pm 8,6$  мм рт. ст., СИ –  $1,6 \pm 0,6$  л/мин/м<sup>2</sup>, транспульмональный градиент –  $12,4 \pm 4,2$  мм рт. ст., лёгочное сосудистое сопротивление –  $3,1 \pm 0,8$  ед. Вуда.

**Таблица 1.** Предтрансплантационные параметры гемодинамики реципиентов

ЦВД	9,9 ± 4,4 мм рт. ст.
ДЛАСр	32,3 ± 10,6 мм рт. ст.
ЗДЛА	19,9 ± 8,6 мм рт. ст.
СИ	1,6 ± 0,6 л/мин/м <sup>2</sup>
ТПГ	12,4 ± 4,2 мм рт. ст.
ОЛСС	3,1 ± 0,8 ед. Вуда

Возраст донора сердца (41 (52,6%) мужчина и 37 (47,4%) женщин) составил  $45,5 \pm 9,1$  (медиана 45,0) года, отношение вес донора / вес реципиента –  $1,0 \pm 0,2$ . В соответствии с количественной оценкой доноры характеризовались как доноры с расширенными критериями – шкала Eurotransplant Heart Donor Score – 24,2 балла, шкала Donor Risk Index Model – 6,0 балла, шкала RADIAL score – 3,0 балла.

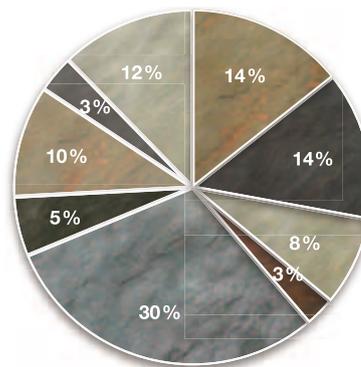
**Таблица 2.** Характеристика доноров

Eurotransplant Heart Donor Score	24,2 балла
Donor Risk Index Model	6,0 балла
RADIAL score	3,0 балла

### РЕЗУЛЬТАТЫ

**Факторы реципиента** для выполнения ТС в условиях превентивной пВАЭКМО – выраженная декомпенсация ХСН (n = 21 (26,9%)), высокая предтрансплантационная ЛГ (n = 20 (25,6%)); **факторы донора сердца** – гипертрофия миокарда ЛЖ  $\geq 1,4$  см (n = 12 (15,4%)), сердечно-лёгочная реанимация > 10 мин (n = 4 (5,3%)), высокая симпатомиметическая поддержка (n = 44 (56,4%)), систолическая дисфункция ЛЖ (ФИЛЖ < 40%) (n = 8 (10,2%)), **факторы хирургического вмешательства** – ТС, как повторное оперативное вмешательство (n = 15 (19,2%)), ретрансплантация сердца (n = 5 (6,4%)), **предполагаемая ишемия сердечного трансплантата более 6 ч** (n = 18 (23,1%)).

**Рис.** Показания к постановке превентивной пВАЭКМО



- Выраженная декомпенсация ХСН
- Высокая предТС ЛГ
- ГЛЖ  $\geq 1,4$  см
- СЛР > 10 мин
- Высокая кардиотоническая поддержка
- ФИЛЖ < 40%
- Повторное кардиохирургическое вмешательство
- реТС
- Ишемия СТ > 6 ч

Длительность ишемии сердечного трансплантата составила  $194,0 \pm 105$  (медиана 151,0) мин, искусственного кровообращения –  $93,1 \pm 34,1$  (медиана 90,0) мин, реперфузии сердечного трансплантата –  $22 \pm 6$  мин вазоактивный-инотропный индекс – 10,1. Ранняя дисфункция чаще (p < 0,05) развивалась в 15,3% наблюдений. Средняя кровопотеря составила 843 мл, объём трансфузии эритроцитарной массы – 476 мл, объём трансфузии свежемороженой плазмы 1030 мл. Заместительную почечную терапию применили в 30,8%. Продолжительность лечения в условиях ОРИТ и летальность в госпитальном периоде составили соответственно 5,2 суток и 3,8%.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение ТС в условиях превентивной механической поддержки кровообращения методом периферической ВАЭКМО при наличии соответствующих факторов реципиента, донора сердца, оперативного вмешательства или их сочетаний обеспечивает гемодинамическую стабильность в периперационном периоде и удовлетворительную выживаемость реципиентов, несмотря на развитие ранней дисфункции сердечного трансплантата у 15,3% реципиентов.



## РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

Кулешов А.П., Есипова О.Ю., Гичкун О.Е., Богданов В.К., Бучнев А.С., Грудинин Н.В.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

### ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России более двум миллионам людей с тяжелыми формами сердечной недостаточности требуется высокотехнологичная медицинская помощь. Особенно тяжело оказать данную помощь пациентам с малыми антропометрическими параметрами, с индексом площади тела  $BSA > 1,1 \text{ м}^2$ . Цель данного исследования заключается в проектировке, разработке и создании экспериментального образца системы механической поддержки кровообращения на базе имплантируемого центробежного насоса, в основе которого используется механизм левитирующего импеллера. При этом с использованием математического моделирования решается возможность создания кастомизированной сборки на одном двигателе двух вариантов исполнения: для взрослого пациента и для педиатрического пациента.

### МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

На базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России разрабатывается экспериментальная модель центробежного насоса. Спроектированная 3-мерная математическая модель центробежного насоса (ЦН) была создана и рассчитана с помощью программного обеспечения SolidWorks Corporation (Concord, США) (рисунок 1).



Рисунок 1. Макет центробежного насоса для пациентов с малыми антропометрическими параметрами

Механизм вращения импеллера на магнитно-левитирующем подвесе. Центробежный насос предусматривает кастомизированную сборку под различные стартовые параметры эксплуатации, которые зависят от антропометрических данных пациента. Блок двигателя создается одинаковым для двух типов сборки насоса. Сборки отличаются использованием различных канюль и спиральных отводов, импеллеров и выходных армированных протезов (рисунок 2).

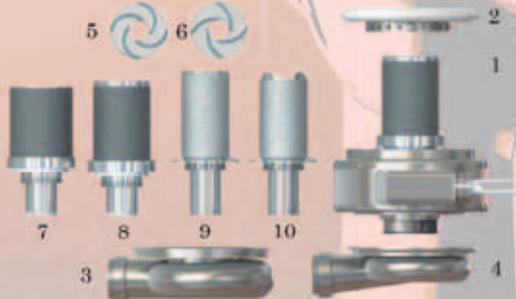


Рисунок 2. Кастомизированный набор для сборки двух моделей ЦН, состоящий из отдельных единиц: 1 – корпус имплантируемого центробежного насоса; 2 – кольцо с манжетой и уникальным механизмом крепления; 3 – спиральный отвод под взрослого пациента; 4 – спиральный отвод под педиатрического пациента; 5–6 – роторы с импеллером различной конфигурации; 7–10 – входные канюли под различный объем желудочка

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование технологии магнитной левитации и центробежного потока эффективно и безопасно для лечения сердечной недостаточности, о чем свидетельствуют высокие показатели выживаемости, снижение количества нежелательных явлений, улучшение качества жизни и функционального восстановления пациентов. Данная разработка позволит объединить большой исследовательский, экспериментальный и клинический потенциал для создания в дальнейшем опытных образцов системы механической поддержки кровообращения для пациентов с низким индексом массы тела на основе имплантируемого центробежного насоса.

Сборка первого типа предполагает расчет проточного тракта на рабочей точке  $2,5 \text{ л/мин}$ , сборка второго типа – на рабочей точке  $5 \text{ л/мин}$ . Каждый из вариантов позволит обеспечить применение системы в широком диапазоне параметров антропометрии и сердечной недостаточности.

ЦН предполагает наличие небольшого имплантируемого контроллера работы насоса (рисунок 3), сопряженного с миниатюрной батареей питания, рассчитанной на небольшое время работы при отключении внешних батарей. Зарядку данного модуля предполагается производить через прокол в коже в месте установки модуля. Данный подход позволит снизить распространение инфекции в зоне кабеля. На время дезинфекции предполагается отключение устройства от внешних блоков питания и переход в экономичный режим работы.



Рисунок 3. Макет центробежного насоса с отдельным имплантируемым контроллером

### КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Была проведена разработка 3-мерной математической модели течения жидкости в полостях насоса в программном обеспечении Comsol Multiphysics (Comsol, Швеция). Для моделирования расчетной сетки насоса были использованы ресурсы программного пакета Fluent v16.0 (ANSYS Inc., США). В программном комплексе использована SST-модель турбулентного потока, адаптированная для расчетов вблизи стенки насоса. Рабочая жидкость была принята несжимаемой и ньютоновской с вязкостью  $4,0 \text{ сП}$ , плотностью  $1,050 \text{ кг/м}^3$ . На рисунках 4 и 5 показаны результаты моделирования течения жидкости.

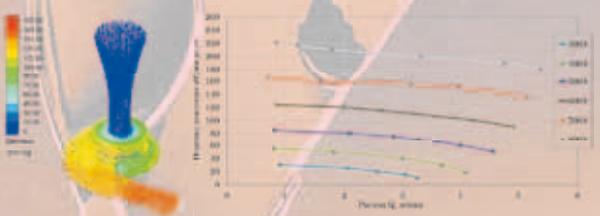


Рисунок 4. Моделирование течения жидкости в ЦН

Рисунок 5. Расходно-напорная характеристика педиатрического варианта центробежного насоса при различных скоростях вращения импеллера

### РЕЗУЛЬТАТЫ

По мировым стандартам, применение технологий магнитной левитации и центробежного потока эффективно и безопасно для терапии сердечной недостаточности, что подтверждается высокой выживаемостью, благоприятным профилем нежелательных явлений и улучшением качества жизни и функционального статуса.

Применяемые технические инновации левитирующего импеллера и имеющийся опыт разработки систем вспомогательного кровообращения обеспечат создание конкурентоспособного, доступного продукта с низкой себестоимостью, отвечающего мировым стандартам разработки подобных систем. Система обеспечит стабильные характеристики циркуляции крови, низкие вероятности тромбообразования и травмы форменных элементов крови, высокие надежность и ресурс бесперебойной работы, низкое потребление энергии.

## МИКРОРНК-339 КАК МАРКЕР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Великий Д.А.<sup>1</sup>, Шарапченко С.О.<sup>1</sup>, Гичкун О.Е.<sup>1,2</sup>, Можейко Н.П.<sup>1</sup>, Шевченко А.О.<sup>1,2</sup>, Колоскова Н.Н.<sup>1</sup>, Пашков И.В.<sup>1</sup>, Смирнов К.С.<sup>1</sup>, Шевченко О.П.<sup>1,2</sup>

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

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

### Введение

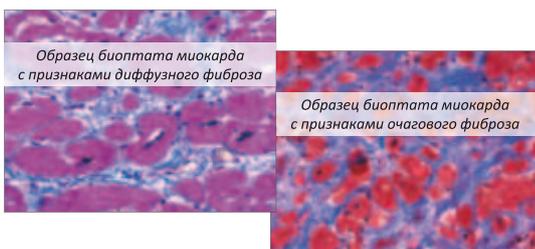
Ремоделирование трансплантированного сердца или легких, обусловленное повторяющимися эпизодами отторжения и иными причинами, играет ключевую роль в патогенезе сердечной и дыхательной недостаточности у реципиентов сердца и легких, приводит к необратимым структурным и функциональным изменениям – фиброзу миокарда у реципиентов сердца и обструкции бронхов у реципиентов легких, создавая риск дисфункции и потери трансплантата. Развитие патологического процесса может занимать длительное время и не сопровождается яркими клиническими проявлениями. Актуальным направлением исследований последних лет продолжает оставаться разработка технологий ранней малоинвазивной диагностики структурных изменений трансплантированных органов. Перспективными кандидатами на роль лабораторных биомаркеров являются сигнальные некодирующие молекулы микроРНК (miR), регулирующие множество процессов в организме. Показана роль miR-339 в регуляции процесса фиброобразования и пролиферации гладкомышечных клеток легочной артерии. **Цель:** определить диагностическую значимость уровня экспрессии miR-339 в плазме крови реципиентов сердца и легких с признаками ремоделирования трансплантата.

### Методы и материалы

В исследование вошли 83 реципиента сердца в возрасте от 16 до 70 лет и 57 реципиентов легких в возрасте от 10 до 74 лет. У всех реципиентов проводилось гистологическое и гистохимическое исследование биоптата трансплантата. Реципиенты легкого проходили эндоскопическое обследование дыхательных путей. Уровень экспрессии miR-339 измеряли в плазме венозной крови методом количественной полимеразной цепной реакции. Диагностическая значимость определялась с использованием ROC-анализа.

### Результаты

По результатам ЭМБ в соответствии с классификацией ISHLT среди обследованных реципиентов сердца у 48 отмечались признаки фиброза миокарда трансплантата (n = 48), у 36 – острого отторжения.



Среди реципиентов легких выявлены 12 пациентов с обструкцией бронхов неинфекционной природы, 16 – с инфекционными осложнениями, 2 – с признаками острого отторжения трансплантата.



### Результаты

Анализ уровня экспрессии miR-339 показал: у реципиентов сердца с фиброзом миокарда уровень был значимо выше, чем у реципиентов без признаков фиброза (p = 0,018); в группах с острым отторжением и без такового значимых различий не установлено (p = 0,81). Анализ величины экспрессии miR-339 в группе реципиентов легких показал аналогичные результаты: у реципиентов легких с признаками обструкции бронха уровень miR-339 достоверно выше, чем у реципиентов без обструкции или при любых других осложнениях (p = 0,036).

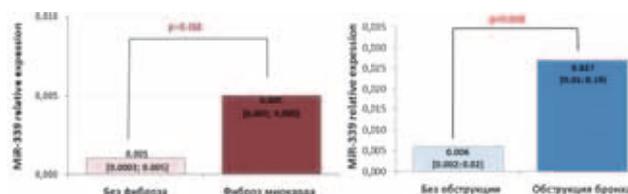
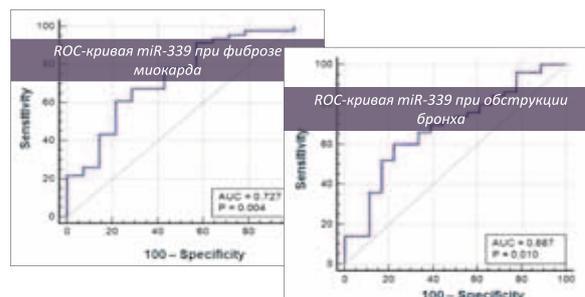


Рис. Сравнительный анализ уровня экспрессии miR-339 у реципиентов сердца с фиброзом миокарда и без такового; у реципиентов легких с обструкцией бронха и без таковой

С применением ROC-анализа определены пороговые уровни miR-339 для выявления фиброза миокарда и обструкции бронха; площадь под кривыми достоверно отличалась от 0,5.



Определены пороговые уровни miR-339 и диагностические характеристики тестов для выявления фиброза миокарда и обструкции бронха. У реципиентов сердца с уровнем miR-339 более 0,026 отн. ед. риск выявления фиброза в полтора раза выше, чем у остальных реципиентов сердца (RR = 1,311).

У реципиентов легких с уровнем miR-339 более 0,020 отн. ед. риск выявления обструкции бронха почти вдвое выше, чем у остальных реципиентов легких (RR = 2,620). Диагностические характеристики представлены в таблице.

Патология трансплантата	Пороговый уровень	RR относительный риск	95% доверительный интервал	Se чувствительность	Sp специфичность
Фиброз миокарда	0,026	1,3	[1,018–1,692]	36%	87%
Обструкция бронха	0,020	2,6	[1,140–6,020]	60%	76%

### Заключение

Определение уровня экспрессии miR-339 в плазме крови обладает перспективами клинического применения в торакальной трансплантации в качестве вспомогательного инструмента малоинвазивной диагностики ремоделирования трансплантата и уточнения показаний к проведению внеплеванной биопсии.

## РАК ЛЕГКИХ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Якунин Я.С., Олешкевич Д.О., Беков М.Т., Смирнов К.С., Можейко Н.П., Пашков И.В.

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

### Введение

За период с 2000 года по 2022 год в мире выполнено около 140 тысяч трансплантаций сердца [GODT, 2022]. Количество проводимых трансплантаций сердца в Российской Федерации неуклонно растет с каждым годом. Так, если в 2006 году было выполнено 11 трансплантаций сердца, то в 2022-м таких операций выполнено уже 308. Суммарное же количество проведенных трансплантаций сердца в РФ на текущий момент уже превысило 3 тысячи операций.

По данным мировой литературы, злокачественные новообразования различной локализации являются одной из самых частых причин смерти реципиентов солидных органов в отдаленном послеоперационном периоде, а злокачественные новообразования легких являются одним из самых частых типов неопластического процесса, возникающего у реципиентов сердца, уступая по частоте возникновения лишь немеланомным новообразованиям кожи и посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеваниям [Drevet G et al., 2020; Yanik E et al., 2016; Potaris K et al., 2005]. По данным Американского научного реестра реципиентов солидных органов (US Scientific Registry of Transplant Recipients), по состоянию на 2023 год рак легких являлся наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у реципиентов солидных органов [Wang J et al., 2023].

Ежегодно растущее количество трансплантаций и увеличение продолжительности жизни реципиентов прямым образом обозначает важность необходимости профилактики, своевременной диагностики и лечения злокачественных новообразований.

### Материалы и методы

В период с 2015 года по 2024 год в НМИЦ ТПО им.а.к. В.И. Шумакова у 14 реципиентов сердца диагностированы злокачественные новообразования легких. Возраст пациентов на момент диагностики злокачественного новообразования составил от 47 до 67 лет ( $61 \pm 6$ ). Сроки диагностики злокачественного новообразования легких после проведения трансплантации сердца составили от 18 до 132 месяцев ( $51 \pm 31$ ).

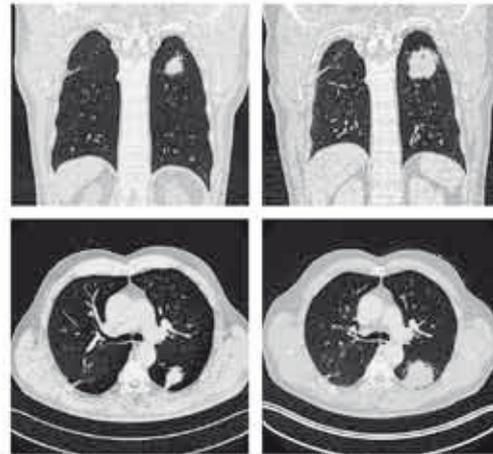


Рисунок 1. Степень прогрессирования размеров новообразования на 2 месяца у реципиента сердца на фоне иммуносупрессивной терапии.

## СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА СРЕДИ РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ В США ЗА ПЕРИОД С 1987 Г. ПО 2018 Г.

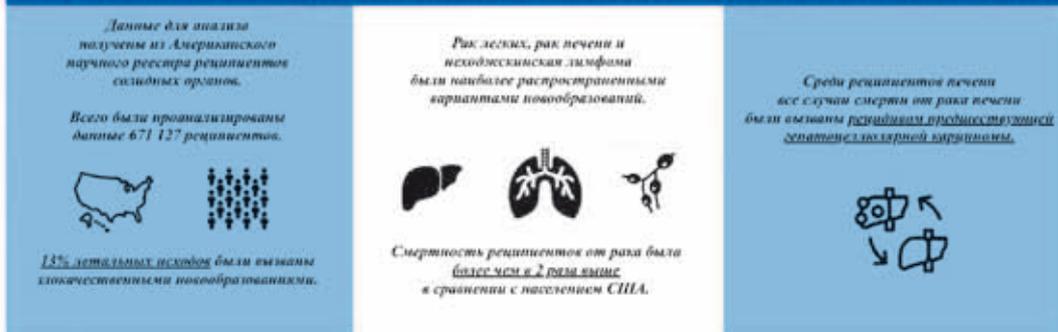


Рисунок 2. Wang JJ et al. Cancer Mortality Among Solid Organ Transplant Recipients in the United States During 1987–2018. *Transplantation*, 2023.

### Результаты

Распределение по стадиям среди реципиентов было следующим: IA3 – 1, IB – 2, IB – 1, IIIA – 2, IIIB – 1, IVA – 4, IVB – 3. У 7 реципиентов на момент диагностики было выявлено метастатическое поражение контралатерального легкого (n=3), печени (n=3), костей (n=3), трахеи (n=1) и щитовидной железы (n=1). 6 пациентам проведено хирургическое лечение в объеме лобэктомии (n=5) и пульмонэктомии (n=1). Среди прооперированных пациентов на текущий момент данные за рецидив новообразования отсутствуют.

Гистологические типы выявленных новообразований включали: плоскоклеточную карциному (n=10), аденокарциному (n=3) и мелкоклеточную нейроэндокринную карциному (n=1).

Схема поддерживающей иммуносупрессивной терапии была одно- (n=3), двух- (n=10) или трехкомпонентной (n=1) и включала: такролимус (n=14), микофенолата мофетил (n=5), микофеноловую кислоту (n=4), метилпреднизолон (n=1). Через 3 месяца после проведенного хирургического лечения с целью профилактики рецидива проведена коррекция поддерживающей иммуносупрессивной терапии с добавлением препарата из группы ингибиторов mTOR (эверолимус). До диагностики злокачественного новообразования ни одному из пациентов данный препарат в качестве одного из компонентов иммуносупрессии назначен не был.

### Заключение

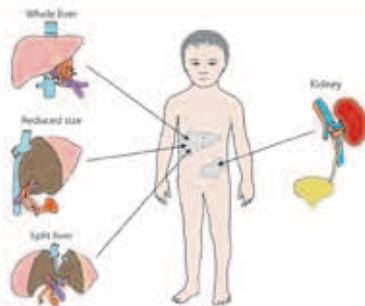
Злокачественные новообразования легких достоверно являются актуальной клинической проблемой реципиентов сердца в отдаленном послеоперационном периоде, что диктует необходимость проведения регулярного скрининга у данной категории пациентов с привлечением к процессу специалистов трансплантологического профиля. Своевременно проведенное хирургическое лечение с последующим изменением схемы иммуносупрессии способны обеспечить отсутствие рецидива неопластического процесса и долгосрочную выживаемость реципиентов.

# Комбинированная трансплантация печени и почки у детей: опыт одного центра и отдаленные результаты.

Гаджиева П.М.<sup>1</sup>, Готье С.В.<sup>1,2</sup>, Цирульникова О.М.<sup>1,2</sup>, Монахов А.Р.<sup>1,2</sup>, Сайдулаев Д.А.<sup>1</sup>, Мещеряков С.В.<sup>2</sup>, Гурциева И.З.<sup>1</sup>, Хизроев Х.М.<sup>1,2</sup>, Пашкова И.Е.<sup>1,2</sup>

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

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

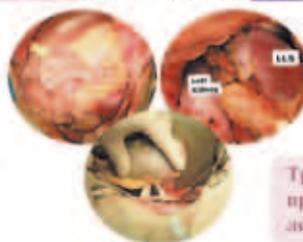


## Введение

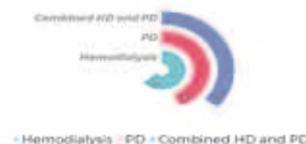
Комбинированная трансплантация печени и почек является оптимальным методом терапии терминальных стадий заболеваний, которые одновременно поражают печень и почки. Однако необходимость такой процедуры у детей встречается редко, что обусловлено ограниченным объемом опыта и знаний в этой области. В этом исследовании мы устраняем этот пробел, предоставляя анализ одномоментной трансплантации печени и почек у детей.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, в котором приняли участие 28 педиатрических пациентов, перенесших КТПП в период с 2008-го по 2023 г. Проведен анализ выживаемости с использованием кривых Каплана-Мейера и лог-ранговых тестов.

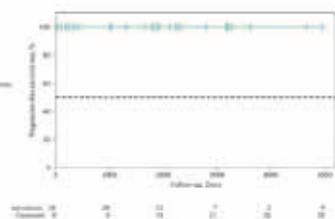
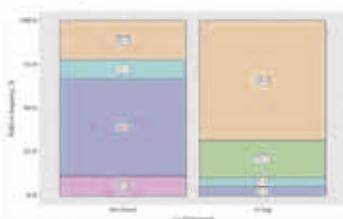


### Заместительная почечная терапия до проведения трансплантации



Трансплантаты печени были представлены правой долей, левой долей, левым латеральным сектором

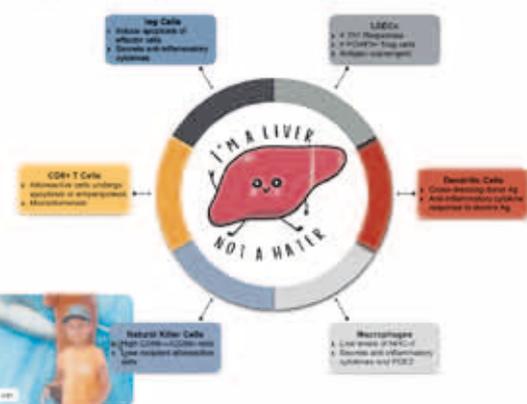
## Результаты



- Период наблюдения колеблется от 1 до 166 месяцев.
- За период наблюдения не отмечено ни одного летального исхода. Осложнения выше II степени (согласно классификации Клавье-Диндо) чаще встречались у реципиентов трансплантата от посмертного донора (21% против 77%; P = 0,028).
- Одному пациенту потребовалось проведение ретрансплантации почки в связи с дисфункциональной трансплантатом, ассоциированной с ВК-нефропатией.
- В группе реципиентов печени и почки был отмечен один эпизод острого отторжения по сравнению с шестью эпизодами в группе реципиентов только почечного трансплантата.
- Значительное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) наблюдалось в группе реципиентов почки по сравнению с группой КТПП через 5-10 лет после трансплантации.

## Заключение

Продемонстрированные более низкие показатели отторжения и увеличения СКФ через 1, 5 и 10 лет после трансплантации в группе реципиентов КТПП свидетельствуют об эффективности данного подхода и его потенциале для обеспечения превосходной долгосрочной выживаемости трансплантатов у реципиентов с КТПП.



## Донорство, спасающее детство

(Фотографии детей опубликованы с разрешения родителей)





## Влияние интраоперационного измерения артериального кровотока почечного трансплантата на развитие и немедленную коррекцию сосудистых осложнений

Жариков А.А.<sup>1</sup>, Сайдулаев Д.А.<sup>1</sup>

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

### 1 Введение

Сосудистые осложнения — основная причина потерь почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Они могут быть связаны с техническими погрешностями при формировании сосудистых анастомозов, артериальными реконструкциями, повреждением сосудов, компартмент-синдромом, спазмами подвздошных артерий, нарушением коагуляции и другими факторами.

В клинической практике тяжесть реперфузионного повреждения часто оценивается субъективно, что делает необходимым использование инструментов, позволяющих проводить количественную оценку артериального кровотока и качества перфузии. Интраоперационная флоуметрия (ИФ) — неинвазивный метод, который обеспечивает объективную информацию о качестве артериального анастомоза, позволяет выявить возможные технические ошибки и прогнозировать сосудистые осложнения. Применение ИФ при различных операциях снижает частоту интраоперационной ревизии анастомозов с 8% до 3%.

### 2 Материалы и методы

С мая 2022-го по июль 2023 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» было выполнено 298 трансплантаций почки. В исследование включены 285 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек в возрасте от 1 до 70 лет (средний возраст  $38,1 \pm 17,8$  года), из них 160 мужчин и 125 женщин. 13 пациентов были исключены из-за трансплантации органов от доноров с остановкой сердечной деятельности. Пациенты были разделены на две группы: 49 человек (17,2%) прошли интраоперационную флоуметрию, а 236 человек (82,8%) — нет.

Техника трансплантации почки проводилась по стандартной методике, 90% сосудистых анастомозов выполнены по типу «конец в бок» с наружными подвздошными сосудами. Кровоток нефротрансплантата измеряли в реальном времени с помощью Veri-Q (Medistim ASA, Oslo, Норвегия) после реперфузии (рис. 1).

После уретеронеоцистоанастомоза трансплантат помещали в подвздошную ямку, повторно измеряли кровоток и заполняли пространство между датчиком и сосудом стерильным физиологическим раствором.



Рис. 1. Интраоперационная флоуметрия: А – датчик-зонд; Б – интраоперационная флоуметрия почечной артерии, выполненная после реперфузии трансплантата

### 3 Результаты исследования

Анализ клинических данных 285 реципиентов почек (табл. 1) показал, что пациенты в группе с флоуметрией ( $n = 49$ ) были статистически старше ( $p = 0,007$ ) и имели более высокий ИМТ ( $p = 0,043$ ) по сравнению с группой без флоуметрии ( $n = 236$ ). По остальным параметрам значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Показатель	Флоуметрия ( $n = 49$ )	Без флоуметрии ( $n = 236$ )	P-value
Возраст (лет, Ме)	46,4 (32,4 – 59)	37,9 (23,1 – 51,5)	0,007
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ , Ме)	25,8 (20,1 – 27,9)	22,4 (19,5 – 26)	0,043
Перитонеальный диализ (%)	14%	6%	0,058

Табл. 1. Только статистически значимые результаты и тенденции к значимости

Среди пациентов с флоуметрией у 6 (12,2%) были сосудистые осложнения (табл. 2). Объемная скорость кровотока (Q) была ниже в группе с осложнениями ( $p = 0,002$ ), а индекс пульсации (PI) выше ( $p = 0,037$ ).

Показатель	Осложнения ( $n = 6$ )	Без осложнений ( $n = 43$ )	P-value
Q после реперфузии (мл/мин)	94±93	291±147	0,002
PI после реперфузии	2 (1,7 – 2,1)	1,3 (0,8 – 2)	0,037
Q после неуретероцистоанастомоза (мл/мин)	160±88	349±157	0,006

Табл. 2. Q – объемная скорость кровотока; PI – индекс пульсации

Скорость кровотока менее 120 мл/мин приводила к решению о немедленной ревизии анастомоза, после чего повторных осложнений не наблюдалось. Анализ показал, что Q является надежным предиктором сосудистых осложнений ( $p < 0,001$ ) с точностью прогноза 87,2–85,7%.

Регрессионный анализ подтвердил, что повышение Q снижает вероятность осложнений на 1% за каждую единицу ( $p = 0,011$  и  $p = 0,018$ ). Значения Q после реперфузии оказались более надежными предикторами, чем после неуретероцистоанастомоза (рис. 2).

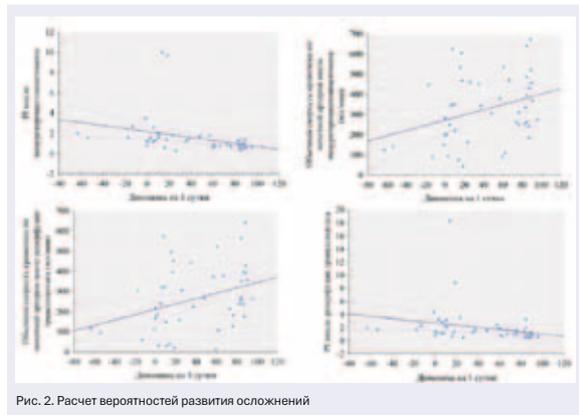


Рис. 2. Расчет вероятностей развития осложнений

### 4 Заключение

Интраоперационная флоуметрия при пересадке почки обеспечивает точную оценку качества сосудистых анастомозов и помогает предотвратить необратимые тромботические осложнения, способствуя сохранению трансплантата.

## Результаты трансплантации почки в ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период 2019-2023 гг.

Дмитриев И.В.<sup>1,2</sup>, Балкаров А.Г.<sup>1-3</sup>, Анисимов Ю.А.<sup>1,4</sup>, Шмарина Н.В.<sup>1,2</sup>,  
Загородникова Н.В.<sup>1</sup>, Боровкова Н.В.<sup>2,5</sup>, Минина М.Г.<sup>4,5</sup>, Лосьшаков Д.В.<sup>1</sup>,  
Александрова В.О.<sup>1</sup>, Смирнова В.В.<sup>1</sup>, Рустамбек А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

<sup>5</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

### Введение

Трансплантация почки остается лучшим методом лечения пациентов с хронической болезнью почек 4–5-й стадии, который способствует достижению наибольшей продолжительности и качества жизни, а также уровня медико-социальной реабилитации.

### Материалы и методы

С 01.01.2019 г. по 31.12.2023 г. выполнено 1106 трансплантаций почек от посмертных доноров. Гендерный состав: 663 мужчины (60%) и 443 женщины (40%). Возраст: 45 (37–54) лет. Донорский пул: 711 мужчин (64,3%) и 395 женщин (35,7%). Медиана возраста доноров 50 (43–57) лет. Индукционная ИСТ: моноклональные антитела – 859 реципиентов (77,7%), поликлональные антитела – 111 пациентов (10%), без использования антител – 136 реципиентов (12,3%). Базисная ИСТ: ингибиторы кальциневрина (такролимус (n = 965, 87,3%), циклоспорин (n = 141, 12,8%), антиметаболиты (препараты микофеноловой кислоты (n = 1066, 96,4%), эверолимус (n = 27, 2,4%) и азатиоприн (n = 13, 1,2%), глюкокортикостероиды.

### Результаты

Начальная функция: первичная – 709 пациентов (64,1%), отсроченная – 398 реципиентов (35,9%), на этапе восстановления 4 (2–7,5) сеансов ГД нормализация азотемии 8 (5–14) суток. Частота хирургических осложнений 11,1% (n = 123). Частота иммунологических осложнений – 9,1% (n = 101). Удовлетворительная функция трансплантата на момент выписки – 768 реципиентов (69,4%), дисфункция трансплантата – 276 реципиентов (25%). На момент выписки креатинин сыворотки крови – 158 (121–204) мкмоль/л, мочевины крови – 11 (8–16) ммоль/л. 24 пациента (2,2%) – продолжение ЗПТ. 30 реципиентов (2,7%) – удаление почечного трансплантата на госпитальном этапе. 13 пациентов – летальный исход. 8 реципиентов (0,7%) – с функционирующим трансплантатом почки. 5 (0,5%) – после госпитального удаления почечного трансплантата. Госпитальная выживаемость: почечного трансплантата – 94,4% (n = 1051), реципиентов – 98,8% (n = 1093).

### Заключение

Результаты трансплантации почки в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» соответствуют показателям лидирующих мировых трансплантационных центров в области трансплантации почки от посмертных доноров.



## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С УРЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Сайдулаев Д.А., Карташев А.А., Петряев М.А., Жариков А.А., Качанова Ю.А.

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

### Введение

Уремическая кардиомиопатия является сердечно-сосудистым осложнением, которое широко распространено среди пациентов с терминальной стадией болезни почек (ТХБП), получающих заместительную почечную терапию методом диализа. Уремическая кардиомиопатия имеет сложный и многофакторный патогенез. С одной стороны, структурное ремоделирование сердца представляет собой адаптивную реакцию миокарда на повышенную нагрузку ввиду гипергидратации, и как следствие – повышение артериального давления. С другой стороны, структурные изменения миокарда связаны с токсическим действием мочевины. Особенности уремической кардиомиопатии являются: аномальный фиброз миокарда, асимметричная гипертрофия желудочков с последующей систолической дисфункцией. Уремическая кардиомиопатия (с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%) исторически считалась противопоказанием к трансплантации почки. В настоящее время умеренная дисфункция (ФВ ЛЖ более 25%) левого желудочка (ЛЖ) не исключает возможности трансплантации почки.



### Цель исследования

Оценить возможности обратного восстановления сократительной способности миокарда, безопасность трансплантации почки у пациентов с ТХБП.

### Материалы и методы

В исследование были включены десять пациентов старше 18 лет со сниженной сократительной функцией миокарда, перенесшие трансплантацию почки от посмертного донора ( $n = 6$ ) и от живого родственного донора ( $n = 4$ ). Средний возраст составил  $33,4 \pm 5,4$  года (от 24 до 42 лет). Все пациенты получали заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа; на этапе предоперационной подготовки к трансплантации почки, на 7-е и 30-е сутки выполнялась трансторакальная эхокардиография (4- +2-камерная позиция, Biplane), коронароангиография с целью исключения ишемического характера кардиомиопатий. Пациентам с ФВ левого желудочка менее 35% выполнялась катетеризация правых отделов сердца для оценки показателей центральной гемодинамики.

Были оценены следующие параметры: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО).

Трансплантация почки выполнялась по стандартной методике. В послеоперационном периоде всем пациентам выполнялся мониторинг водного состава тела с целью эффективной кардиопротекции и снижения преднагрузки на миокард посредством поддержания отрицательного гидробаланса.

### Результаты

В предоперационном периоде средние показатели эхокардиографического исследования составили: ФВ левого желудочка –  $34 \pm 7\%$ , толщина задней стенки ЛЖ –  $1,1 \pm 2$  см, толщина МЖП –  $1,1 \pm 2$  см, КДО –  $120 \pm 12$  мл, КСО –  $58 \pm 9$  мл.

В послеоперационном периоде контрольная трансторакальная эхокардиография выполнялась на 7-е сутки после трансплантации почки. ФВ левого желудочка составила  $44 \pm 7\%$ , толщина задней стенки ЛЖ –  $1,1 \pm 2$  см, толщина МЖП –  $1,1 \pm 2$  см, КДО –  $105 \pm 10$  мл, КСО –  $51 \pm 7$  мл. ЭХО-КГ выполнялась на 30-е сутки с момента операции: ФВ левого желудочка составила  $49 \pm 7\%$  (4- +2-камерная позиция, Biplane), толщина задней стенки ЛЖ –  $1,0 \pm 2$  см, толщина МЖП –  $1,0 \pm 2$  см, КДО ЛЖ –  $100 \pm 9$  мл, КСО ЛЖ –  $48 \pm 7$  мл. У данной группы пациентов послеоперационных осложнений отмечено не было. Можно отметить прогрессивное увеличение фракции выброса левого желудочка, уменьшение конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, что положительно сказывается на глобальной сократительной функции миокарда.

#### Средние показатели ЭХО-КГ

До трансплантации почки	На 7-е сутки после трансплантации почки	На 30-е сутки после трансплантации почки
Фракция выброса ЛЖ $34 \pm 7\%$	Фракция выброса ЛЖ $44 \pm 7\%$	Фракция выброса ЛЖ $49 \pm 7\%$
Толщина задней стенки ЛЖ $1,1 \pm 2$ см	Толщина задней стенки ЛЖ $1,1 \pm 2$ см	Толщина задней стенки ЛЖ $1,0 \pm 2$ см
Толщина МЖП $1,1 \pm 2$ см	Толщина МЖП $1,1 \pm 2$ см	Толщина МЖП $1,0 \pm 2$ см
КДО ЛЖ $120 \pm 12$ мл	КДО ЛЖ $105 \pm 10$ мл	КДО ЛЖ $100 \pm 9$ мл
КСО ЛЖ $58 \pm 9$ мл	КСО ЛЖ $51 \pm 7$ мл	КСО ЛЖ $48 \pm 7$ мл

### Заключение

Уремическая кардиомиопатия является примером вторичной кардиомиопатии с мультифакториальной этиологией. Увеличение глобальной систолической функции левого желудочка после трансплантации почки связано в основном со стабилизацией гемодинамических показателей, таких как нормализация артериального давления и уменьшение преднагрузки на сердечную мышцу за счет дегидратации, а также с коррекцией метаболических нарушений, таких как уремия.

Таким образом, трансплантация почки является эффективным и безопасным методом лечения вторичной уремической кардиомиопатии.



## Ранние исходы трансплантации почки ВИЧ-позитивным реципиентам: опыт «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Загородникова Н.В., Дмитриев И.В., Балкаров А.Г., Сторожев Р.В., Шмарина Н.В., Лоньшаков Д.В., Александрова В.О., Смирнова В.В.  
Отделение трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ»

### Цель исследования

Изучить особенности течения раннего послеоперационного периода и оценить раннюю выживаемость реципиентов и трансплантатов почки у ВИЧ-позитивных пациентов после трансплантации почки.

### Материалы и методы

В период с 2019 г. по 2024 г. выполнили 10 первичных трансплантаций почки ВИЧ-позитивным пациентам. Медиана возраста пациентов – 42 [32; 45] года.

Реципиенты получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина (такролимус), антиметаболиты (препараты микофеноловой кислоты) и стероиды (метилпреднизолон).

9 пациентам (90%) проводили индукционную ИСТ моноклональными анти-CD25-антителами (базиликсимаб), одному (10%) – поликлональными антитимоцитарными антителами (кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин).

В послеоперационном периоде они продолжали получать APB-терапию, профилактическую антибактериальную и противовирусную (противоцитомегаловирусную) терапию.

### Результаты

Первичную начальную функцию нефротрансплантата наблюдали у 5 реципиентов (50%), отсроченную – у 5 реципиентов (50%).

Развитие острого криза отторжения отметили у двух пациентов (20%). У 3 реципиентов (30%) развились инфекционные осложнения – инфекция мочевыводящих путей, пневмония и цитомегаловирусная инфекция.

Ранняя выживаемость почечных трансплантатов составила 80%, медиана уровня креатинина, мочевины крови и протеинурии на момент выписки составила 174 [162; 245] мкмоль/л, 10,8 [8,8; 13] ммоль/л и 0,5 [0,2; 0,5] г/л соответственно. Ранняя выживаемость реципиентов составила 100%.

### Заключение

Несмотря на осложненное течение раннего послеоперационного периода у ВИЧ-позитивных реципиентов, считаем трансплантацию почки наилучшим методом лечения данной категории пациентов, поскольку она позволяет значительно улучшить продолжительность и качество жизни, а также достичь наилучшей медико-социальной реабилитации.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЕТРУЗОРА ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Бижиев Ш.Ю., Очир-Убушаев Д.Ю., Нестуров И.М., Семёнова А.А.

Филиал ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России г. Волжский

**Введение.** Длительное нахождение пациента в анурии осложняет трансплантацию почки, увеличивает риски несостоятельности уретеро-цистоанастомоза и вызывает дизурические явления в раннем сроке после удаления уретрального катетера

**Цель:** выполнить ретроспективную оценку изменения функционального состояния детрузора (ФСД) у реципиентов после трансплантации почки.

**Материалы и методы:** в исследование включены 155 случаев трансплантации почки, выполненных в период с 01.08. 2020 г. по 15.09.2024 г. в филиале ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в г. Волжский. Всем пациентам в рамках подготовки к трансплантации проводилась оценка объема мочевого пузыря, характера его опорожнения, восходящая цистография, урофлоуметрия. В исследуемую группу вошли 32 пациента (23 мужчины и 9 женщин в возрасте от 23 до 64 лет), у которых отмечались функциональные нарушения детрузора (ФНД) до выполнения трансплантации. В период наблюдения после трансплантации всем реципиентам проводились контрольные исследования для оценки ФСД.



Всем реципиентам выполнялась стандартная трансплантация почки с формированием антирефлюксного уретероцистоанастомоза.



### До трансплантации почки



#### Суточный диурез на момент обследования:

9 пациентов – анурия;  
18 пациентов – до 50 мл;  
5 пациентов до 100 мл;

Средний объем мочи у реципиентов составил **60 мл**

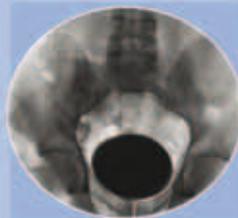
Во всех случаях уретральный катетер был удален на 7-е сутки;

Дополнительно к основной терапии назначались альфа1-адреноблокаторы (Силодозин 8 мг утром)

М-холинолитики (Солифенацин 10 мг вечером)

- У 12 пациентов – нестерпимые позывы при наполнении мочевого пузыря на 50 мл;
- В 6 случаях у пациентов с длительной анурией отмечался пузырно-мочеточниковый рефлюкс при введенном объеме 50 мл;
- В остальных случаях максимальный объем, при котором появляется естественный позыв, составил 110-120 мл.

### После трансплантации почки



На 30-е сутки проводилась оценка результатов функционального состояния мочевого пузыря. По данным УЗИ у 9 пациентов с исходной анурией объем мочевого пузыря составил 120-150 мл.

По данным урофлоуметрии отмечалось улучшение максимальной и средней скорости потока мочи, также наблюдалось уменьшение ургентных позывов к мочеиспусканию.

**Выводы:** таким образом, мы можем предполагать, что у реципиентов с исходно длительной анурией и сниженным объемом мочевого пузыря трансплантация почки оказывает положительный эффект на восстановление и улучшение функции детрузора в комплексной терапии с препаратами альфа-1-адреноблокаторов и М-холинолитиков.

# РОЛЬ НУЛЕВОЙ БИОПСИИ В ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Беляева Э.В., Галеев Ш.Р.*

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, филиал в г. Волжский**

## ВВЕДЕНИЕ/ЦЕЛЬ

Наиболее часто пересаживаемыми органами являются почки. При этом потребность в трансплантациях значительно превышает количество фактически проводимых операций. В силу высокой вероятности прекращения функции трансплантатов от доноров с расширенными критериями остро встает проблема выявления предикторов дисфункции трансплантата путем оценки ряда морфологических критериев (выраженность уже имеющихся в донорском органе склероза клубочков и стенок артериол, интерстициального фиброза, атрофии канальцев, а также лимфоидной инфильтрации стромы). В оценке предсуществующего физиологического состояния трансплантируемых органов может помочь гистологическое исследование нулевых биопсий почек.

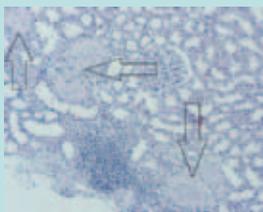


Рис. 1. Гломерулосклероз III степени (гиалинизированные клубочки указаны стрелками). Окраска – гематоксилин-эозин.

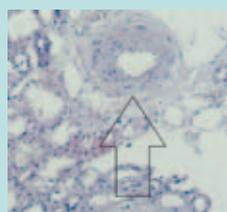


Рис. 2. Склероз интимы артериолы с сужением просвета более 30% (указана стрелкой). Окраска – гематоксилин-эозин.

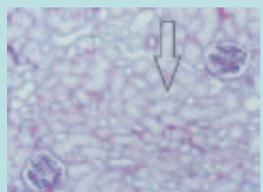


Рис. 5. Ишемически-реперфузионное повреждение (ишемизированные канальцы указаны стрелкой). Окраска – PAS.



## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

За период с января 2023 года по сентябрь 2024 года в патологоанатомическом отделении Филиала ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в г. Волжский исследован 41 нулевой биоптат почечных трансплантатов от трупных доноров. Эксплантация почек проводилась у посмертных доноров: 39 почек – у пациентов со смертью мозга и 2 – у асистолического донора. Возраст доноров от 18 до 68 лет. Забор биопсии выполнялся после изъятия донорской почки из консервирующего раствора. Для фиксации материала использовался 10% раствор нейтрального формальдегида. Обезвоживание проводилось в вакуумном гистологическом процессоре «Tissue-Tek® VIP® 6», заливка – в парафиновые блоки, окрашивание – в автомате окрашивания «Leica Autostainer XL (ST5010)». Кроме рутинной окраски гематоксилин-эозином использовались также окраски трихром по Массону и PAS-реакция.

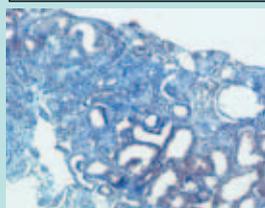


Рис. 3. Интерстициальный фиброз (склерозированная строма окрашена в синий цвет). Окраска – трихром по Массону.

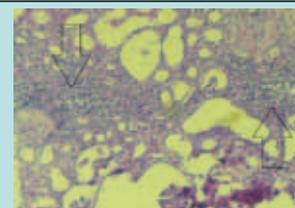


Рис. 4. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация в строме почечного биоптата (указана стрелками). Окраска – гематоксилин-эозин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенных исследований в 15 биоптатах из 41 (36,5%) выявлена I степень (менее 10% склерозированных клубочков) гломерулосклероза, в 10 (24,4%) – II степень (10–20%), в 4 (9,8%) – III степень (более 20% склерозированных клубочков). В 12 биоптатах (29,3%) склерозированные клубочки не определялись. Утолщение стенок артериол с сужением просвета легкой степени (не более 25%) отмечено в 9 случаях (21,9%), умеренной степени (более 25%, но менее 50%) – в 4 случаях (9,8%). В 28 биоптатах (68,3%) просвет сосудов без изменений. Очаговый интерстициальный фиброз (менее 10% почечной паренхимы) выявлен в 17 случаях (41,5%), распространенный – в 2 (4,9%). В 22 биоптатах (53,6%) замещения почечной ткани фиброзной не отмечено. Атрофии канальцев не выявлено ни в одном из биоптатов. Легкая степень ишемически-реперфузионного повреждения в виде дистрофических изменений в эпителиальных клетках извитых канальцев с некрозом отдельных клеток нефротелия отмечена в 38 исследованиях (92,7%), в 3 случаях (7,3%) выявлено ишемически-реперфузионное повреждение средней степени (очаговый канальцевый некроз). В 19 биоптатах (46,3%) выявлена слабая мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация в строме, в 1 случае (2,5%) – выраженная, в 21 случае (51,2%) стромальное воспаление отсутствовало. Все почки были трансплантированы и после пересадки демонстрировали удовлетворительную функцию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результат трансплантации зависит от ряда причин, в том числе от исходного состояния донорских почек. Для разработки прогностической модели исходов трансплантации почки планируется проведение клинко-морфологического сопоставления в отдаленные сроки после пересадки.

### 15-летний опыт трансплантации почки

#### пациентам с аутосомно-доминантным поликистозом почек.

В.С. Дайнеко<sup>1,3</sup>, Д.Д. Федотова<sup>2</sup>, А.Н. Ананьев<sup>1,2</sup>, И.В. Ульянкина<sup>1,2</sup>, И.В. Логинов<sup>1</sup>, Д.В. Фитро<sup>1</sup>, А.А. Кутенков<sup>1,2</sup>,  
Д.О. Кузьмин<sup>1,2</sup>, М.Е. Малышев<sup>1</sup>, В.Н. Кравчук<sup>3</sup>, О.Н. Резник<sup>1,2</sup>

1. ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»,
2. ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова»
3. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Санкт-Петербург

#### Введение

Трансплантация почки пациентам с аутосомно-доминантным поликистозом почек (АДПП) традиционно ассоциирована с повышенным риском инфекционных осложнений, связанных с инфицированием кист поликистозно-измененных почек (ПКП). Нефрэктомия ПКП по клиническим показаниям или с целью подготовки к трансплантации является важным этапом предтрансплантационной подготовки данной категории пациентов и позволяет значительно снизить риски осложнений.

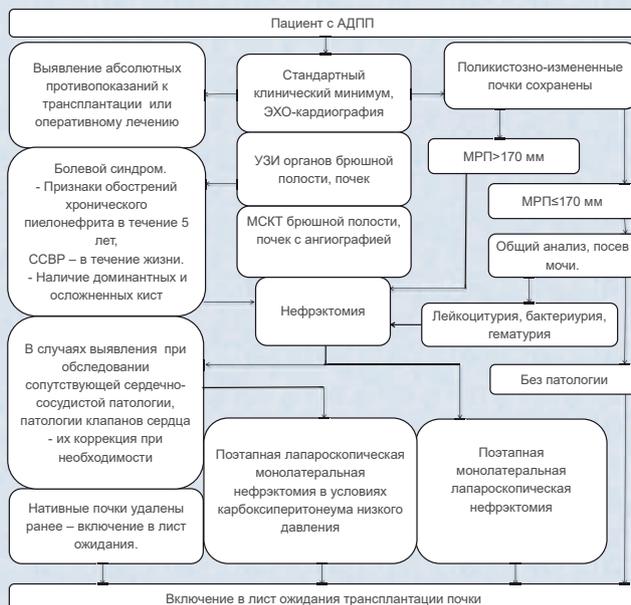
#### Цель

Проанализировать результаты трансплантации почки пациентам с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной АДПП.

#### Материалы и методы

В ходе исследования проведен проспективный и ретроспективный анализ результатов трансплантаций почки 63 пациентам с АДПП, выполненных в период с 2008-го по 2023 год. Из них у 26 пациентов ПКП на момент трансплантации были сохранены (первая группа), 37 реципиентам ПКП были удалены (вторая группа). В качестве группы сравнения проанализированы результаты трансплантации почки 129 пациентам с терминальной почечной недостаточностью другой этиологии в тот же период. Из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом, повторными трансплантациями и редкими генетическими заболеваниями.

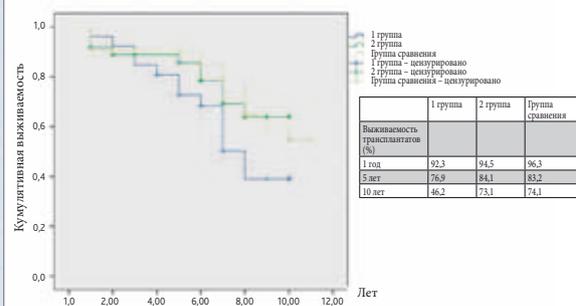
#### Алгоритм подготовки и включения в лист ожидания трансплантации почки пациента с АДПП



#### Результаты

Группы значительно не отличались по возрасту, полу, длительности ЗПТ, характеристикам доноров ( $p > 0,05$ ). Немедленная функция трансплантата в первой группе имела место в 14 (53,8%) случаях, во второй – 22 (59,4%), в группе сравнения – 76 (58,9%),  $p > 0,05$ . Инфекционные осложнения в течение первого месяца после трансплантации наблюдались у 7 (26,9%) пациентов первой группы, 2 (5,4%) второй группы и 8 (6,2%) группы сравнения,  $p < 0,05$ . В отдаленном периоде после трансплантации не выявлено отличий по частоте эпизодов пиелонефрита, гематурии, лейкоцитурии между второй группой и группой сравнения ( $0,21 \pm 0,11$  и  $0,23 \pm 0,15$  случаев в год соответственно,  $p > 0,05$ ). Тот же показатель в группе пациентов с сохраненными ПКП значительно отличался и составил  $1,9 \pm 0,71$ ,  $p < 0,05$ . Не выявлено различий в частоте развития инфекционных осложнений других локализаций между второй группой и группой сравнения (2 (5,4%) и 8 (6,2%) соответственно,  $p > 0,05$ ). В первой группе этот показатель значительно повышен – 7 (26,9%),  $p < 0,05$ . Десятилетняя выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов в первой, второй группы и группы сравнения составила 46,2%, 73,1% и 74,1% ( $p = 0,063$ ), 84,6%, 89,2% и 88,3% ( $p = 0,531$ ) соответственно. Среди пациентов, которым на момент трансплантации ПКП были сохранены, нефрэктомия в связи с инфицированием кист потребовалась 6 (23,1%).

Рисунок 1. Кумулятивная выживаемость трансплантатов почки ( $p = 0,063$ )



#### Выводы

Предтрансплантационная нефрэктомия ПКП позволяет значительно снизить риски осложнений трансплантации почки у пациентов с АДПП. Результаты трансплантации почки пациентам с АДПП аналогичны таковым при тХПН, обусловленной другими причинами.





## ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК, ОПЫТ РЕГИОНА

Софронова А. А.<sup>1</sup>, Хабибрахманова Д. Ф.<sup>1</sup>, Семченко С.Б.<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень**Цель**

Анализ бактериальных инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации почек с целью разработки протоколов эмпирической антибактериальной терапии и протоколов периоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов в послетрансплантационном периоде.

**Материалы и методы**

Анализ данных микробиологического исследования (N=151) у пациентов, находящихся на стационарном лечении, как в ближайшем, так и отдалённом периоде после трансплантации почки за период с 21.12.2022 года по 20.12.2023 года в хирургическом отделении № 1. Выделение и идентификацию микрофлоры проводили согласно унифицированным общепринятым методикам, а также с использованием автоматического анализатора Vitek-2. Полученную информацию анализировали с использованием лабораторной информационной системы Микроб-2.

**Результаты.** По результатам анализа, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) среди всех случаев составили 65,56% (N=99). В половине этих случаев наблюдалась бессимптомная бактериурия в титре  $10^5$  и более. Реже возникали инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) 20,05% (N=31), на третьем бактериемия – 11,06% (N=17). Среди возбудителей всех инфекций преобладает *K. pneumoniae* 33,77% (N=51) в 75% случаев, продуцирующая карбапенемазы. В 65% карбапенемазы типа KPC, в 23,5% – OXA-48, в 11,5% – KPC+NDM. Наилучшая чувствительность сохранялась к аминогликозидам – 60%. Реже частота выделения *E. coli* БЛРС+ – 18,54% (N=28) с сохранной чувствительностью к карбапенемам – 100% и к аминогликозидам – 87%. Одним из значимых патогенов *E. faecium* 11,92% (N=18), в 100% резистентный к аминопеницилинам, фторхинолонам и гентамицину, в 27% – к ванкомицину. Частота выделения *A. baumannii* – 11,25% (N = 17). К ко-тримоксазолу наблюдается резистентность 92%, к карбапенемам и амикацину 98%.



Рис. 1. Структура инфекций

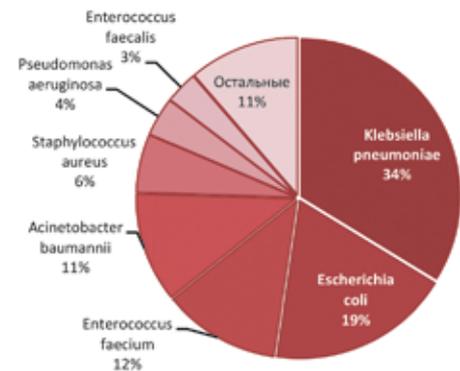


Рис. 2. Спектр выделенных возбудителей

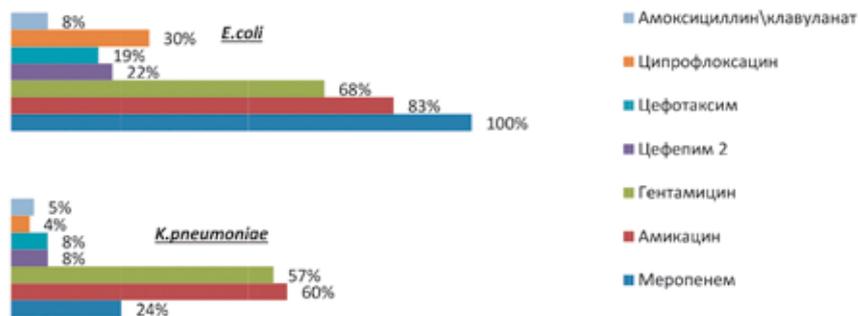


Рис. 3. Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам (%)

**Выводы.** Наиболее частыми у пациентов были ИМВП и ИОХВ. Часто наблюдаемая среди пациентов бессимптомная бактериурия все равно требует проведения антибактериальной терапии из-за высоких рисков генерализации инфекции у данной категории пациентов. Проблему для антибактериальной терапии представляют инфекции, вызванные *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы, в нашем стационаре чаще KPC и частая её ассоциация с карбапенемрезистентным *Acinetobacter baumannii* и *Enterococcus faecium*. Это требует расширения протоколов эмпирической антибактериальной терапии пациентов после трансплантации почки за счёт включения тигециклина. Расширение протоколов периоперационной антибиотикопрофилактики с включением в неё карбапенемов, учитывая высокую резистентность основных возбудителей инфекции, нецелесообразно.

# ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО АЛЬВЕОКОККОЗА ПЕЧЕНИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Готье С.В.<sup>1,2</sup>, Цирульникова О.М.<sup>1,2</sup>, Монахов А.Р.<sup>1,2</sup>, Зубенко С.И.<sup>1</sup>, Салимов В.Р.<sup>1</sup>, Болдырев М.А.<sup>1</sup>, Курбанов И.И.<sup>2</sup>, Мецерыков С.В.<sup>1</sup>

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

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



## Введение

*Echinococcus multilocularis* (альвеококк) – широко распространенный зооноз. На ранних этапах инвазия печени всегда протекает латентно, представляя в то же время большую трудность для хирургического лечения на поздних стадиях заболевания

## Материалы и методы



## Результаты

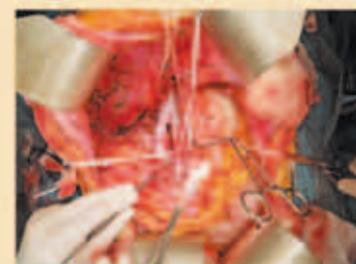
Осложнения	ОТП	разрыв тройной афферентной системы (2 случая)	Повреждение ПП во 7-м случае	Летальный исход
	ОТП	Мезентериальный тромбоз		Летальный исход
	ОТП	Структура Биларкотомии изменена 18 мес. после ОТП		
	Рецидив	Желчный свищ в 2 случаях	Хирургическая коррекция	
	Рецидив	Поражение воротной вены в результате латентного течения альвеококкоза	Проблема ОТП при инвазии воротной вены и нижней полой вены	ОТП со 4-м мес. после рецидива



Правосторонняя расширенная гемихепатэктомия с протезированием НПВ и локальной холодной перфузией



Трансплантация печени при нерезектабельном альвеококкозе. Вид препарата



Трансплантация печени при альвеококкозе. Вид вены перед имплантацией: протезирование НПВ + временный портокавальный шунт, артерии (ЧС, ВБА, проток ПА) взяты на держалки

## Заключение

- Хирургическое лечение распространенного инвазивного альвеококкоза печени является технически сложной процедурой, часто требующей комбинированной реконструкции афферентных и эфферентных сосудов.
- В наиболее сложных случаях, при обширном поражении печеночных вен, нижней полой вены и структур ворот ортотопическая трансплантация печени является единственным способом спасения жизни.

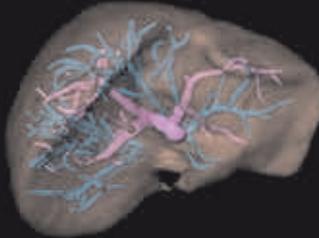
**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ОЦЕНКЕ ОБЪЕМА ПЕЧЕНИ  
У ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПРИЖИЗНЕННОГО ДОНОРА ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ**

Быстров Д.И.

Филиал ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в г. Волжский

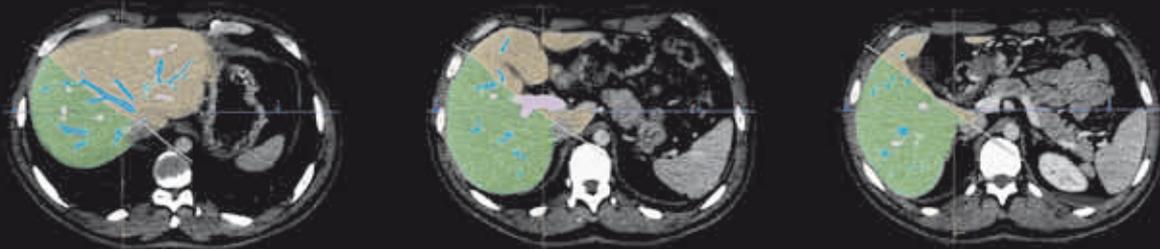
Трансплантация печени от живого родственного донора является наиболее оптимальным методом лечения пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности. При планировании правосторонней донорской гемигепатэктомии необходимо учитывать, что объем ремнанта, включающий левую долю и I сегмент печени, должен составлять не менее 35% от объема всей печени, а масса трансплантата должна составлять не менее 2% от массы тела реципиента. Лучшим методом для оценки объемов печени, потенциального трансплантата и ремнанта печени и планирования оперативного лечения является компьютерная томография.

В Фидиале в рамках программы обследования потенциальных прижизненных доноров печени пациентам выполняется компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием по стандартному протоколу. Анализ полученных данных проводится с использованием специального программного пакета. В полуавтоматическом режиме выделяется вся печень, печеночные и портальные вены.



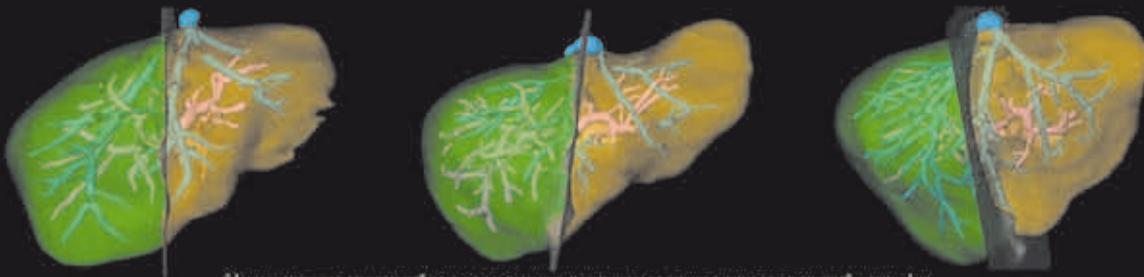
3D-модель печени, полученная на основе данных компьютерной томографии.

В ручном режиме проводится предполагаемая плоскость резекции на расстоянии 0,5-1 см снаружи от средней печеночной вены.



Виртуальная линия резекции, проведенная на аксиальных компьютерных томограммах.

На экран выводится 3D-модель печени с указанием ее общего объема в миллилитрах, а также объема предполагаемого трансплантата и ремнанта в миллилитрах и процентном соотношении относительно всей печени.



3D-модели печени с виртуальной плоскостью резекции, полученные на основе данных компьютерной томографии.

Volumes	
Total Volume	1 979,32 ml
Volume Part 1	1 207,81 ml / 61 %
Functional Volume Part 1	1 207,81 ml / 61 %
Volume Part 2	771,51 ml / 39 %
Functional Volume Part 2	771,51 ml / 39 %

Таблица с результатами количественных измерений, полученная на основе данных компьютерной томографии, где:

Total Volume - общий объем печени;

Volume Part 1 - объем правой доли печени;

Functional Volume Part 2 - функциональный объем правой доли печени;

Volume Part 2 - объем левой доли печени + I сегмента;

Functional Volume Part 2 - функциональный объем левой доли печени + I сегмента.

Проведение компьютерной томографии потенциальным прижизненным донорам правой доли печени позволяет с высокой точностью оценить объем печени, создать виртуальную 3D-модель печени, провести предполагаемую плоскость резекции и оценить объем потенциального ремнанта в процентном соотношении относительно всей печени, а также объем потенциального трансплантата в миллилитрах и принять решение о возможности проведения правосторонней донорской гемигепатэктомии.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТИРОЗИНЕМИИ I ТИПА: УСПЕХ ДО ПРОГРЕССИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ



А. В. Филин<sup>1</sup>, А. В. Метелин<sup>1</sup>, С. И. Полякова<sup>2</sup>, Т. Н. Галян<sup>1</sup>, М. М. Морозова<sup>1</sup>,

А. А. Бабаян<sup>1</sup>, О. В. Казакова<sup>1</sup>, В. В. Ховрин<sup>1</sup>, А. Ю. Зайцев<sup>1</sup>, Д. И. Новиков<sup>1</sup>

ГНИЦ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского»<sup>1</sup>, Москва

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»<sup>2</sup>, Москва

### ЦЕЛЬ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ НТ-1В

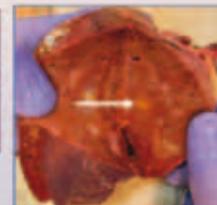
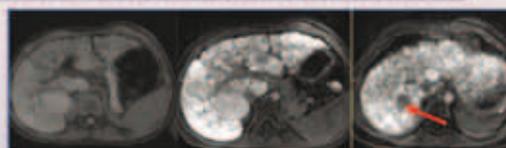


- ✓ У ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ ПОДТВЕРЖДЕН ЦИРРОЗ, КЛАСС А ПО SNLD-TURCOTTE-PUGH
- ✓ ДО ОБРАЩЕНИЯ В РНЦХ ГЦК ВЕРИФИЦИРОВАНА ТОЛЬКО В 1 НАБЛЮДЕНИИ
- ✓ ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ В РНЦХ ВПЕРВЫЕ ВЫПОЛНЕНА МРТ С ГСКВ (ПРИМОВИСТ)

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ

**НАБЛЮДЕНИЕ № 1**

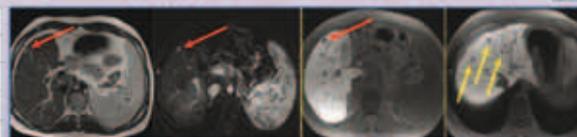
Возраст на момент трансплантации	29 мес.
АФП при обращении	88 "высокий"
Срок появления узлов от начала NTBC	14 мес.
Рост АФП в динамике	нет
ГЦК в удаленной печени	отсутствует



Узлы трансформации и регенерации с признаками ГЦК в печени удалены до трансплантации. Обнаружены узлы в печени в 1В состоянии. Демонстрируется ГСКВ.

**НАБЛЮДЕНИЕ № 2**

Возраст на момент трансплантации	153 мес.
АФП на момент обращения	78 "норма"
Срок появления узлов от начала NTBC	87 мес.
Рост АФП	да (4,3 раза)
ГЦК в удаленной печени	да



Существенно выраженная регенерация в 1В состоянии. Трансформационные узлы с признаками ГЦК в печени. Трансформационные узлы с признаками ГЦК в печени. Трансформационные узлы с признаками ГЦК в печени.



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. МРТ с ГСКВ является экспертным методом оценки очаговых изменений печени с верификацией "ранней ГЦК" при НТ-1В.
2. Пациенты с НТ-1В при отсроченной диагностике заболевания, позднем или нерегулярном приеме NTBC, вне зависимости от значений и динамики АФП, составляют группу высокого, ассоциированного с возрастом, риска развития ГЦК.
3. Трансплантация печени остается единственным радикальным и высокоэффективным методом лечения таких пациентов и требует выполнения на стадии регенераторно-диспластических изменений - до трансформации в ГЦК и ее прогрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С УРГЕНТНЫМИ ПОКАЗАНИЯМИ

А.Е. Щерба, С.В. Коротков, И.П. Штурич, Д.Ю. Ефимов, Д.А. Федорук, Е.И. Сезина,  
 А.М. Дзядзько, О.О. Руммо

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»  
 (г. Минск, Республика Беларусь)



### Введение

- Бактериальные и септические осложнения, возникшие у ургентных реципиентов до трансплантации печени, повышают риск летального исхода, а наличие абдоминального сепсиса и инфекции кровотока являются противопоказаниями к выполнению трансплантации печени
- Ургентная трансплантация и ретрансплантация для пациентов с острой печеночной недостаточностью и дисфункцией трансплантата является единственным шансом спасения жизни при разумном взвешивании операционных рисков. Нерешенной клинической проблемой остается наибольшая частота дооперационных септических осложнений у данной категории реципиентов и септическая этиология самой печеночной дисфункции при показаниях к трансплантации печени

### Цель исследования

- Проанализировать результаты трансплантации и ретрансплантации печени пациентам с ургентными показаниями

### Материал и методы

- Период наблюдения: апрель 2008 – май 2024
- Количество проведенных трансплантаций печени – 1084, из них:
  - 36 (3,3%) по поводу фульминантной печеночной недостаточности
  - 49 (4,5%) – ретрансплантация печени
- Основная причина фульминантной печеночной недостаточности (38%) – отравление ядом бледной поганки
- Показания к ретрансплантации печени – дисфункции трансплантата различной этиологии (билиарной, септической, иммунологической, рецидив)



### Основные принципы ведения ургентных пациентов

- Соблюдение абсолютных (противо) показаний к ургентной трансплантации и ретрансплантации печени.
- Учет неврологического прогноза и использование декомпрессионных вмешательств.
- Оценка рисков инфекционных осложнений.
- Персонализированная иммуносупрессивная терапия с применением клеточной терапии и плазмафереза.
- Профилактическая гепатэктомия и временное портокавальное шунтирование в ожидании трансплантации печени.

### Результаты

	Реципиенты с ургентной ретрансплантацией печени (n=49)	Реципиенты с фульминантной печеночной недостаточностью (n=36)	p, Mann-Whitney
MELD	32	37	p=0,8
Частота релапаротомий	88 %	22 %	p=0,006
Частота ранней дисфункции трансплантата печени	38 %	52 %	p=0,09
Инцидентность бактериальной инфекции	75 %	24 %	p=0,0001
Частота острого отторжения трансплантата	24 %	17 %	p=0,5
Частота тромбоза печеночной артерии	2,4 %	-	NS
Частота билиарных осложнений	17 %	17 %	NS
Доля ишемической холангиопатии в структуре билиарных осложнений	42 %	62 %	NS
6-месячная летальность	88 %	27 %	p=0,06

Результаты применения временного портокавального шунта (n=6)

### Госпитальная летальность – 83%

#### Факторы, ассоциированные с летальным исходом:

- длительный период функционирования временного портокавального шунта до ретрансплантации печени (более 18 часов)
- тяжелый и длительный синдром полиорганной недостаточности (4-5 суток)
- суммарный тяжелый функциональный дефицит (вследствие отравления поганкой либо абдоминальной инфекции и сепсиса, возраста)

При этом гепатэктомия и временный портокавальный шунт привели к выраженной стабилизации гемодинамики и КОС, несмотря на персистирующий высокий уровень молочной кислоты (более 20 ммоль/л), который сохранялся до появления признаков функционирования трансплантата при ретрансплантации печени

### Заключение

- Ургентная трансплантация печени по поводу фульминантной печеночной недостаточности и ретрансплантация печени сопровождаются высокой морбидностью и госпитальной летальностью.
- Ретрансплантация печени в силу травматичности и худшего статуса пациента ассоциирована с большей частотой бактериальной инфекции, релапаротомий, сосудистых осложнений, ишемических холангиопатий и летальности.
- Применение гепатэктомии и временного портокавального шунтирования являются эффективным способом стабилизации гомеостаза и гемодинамики в ожидании ургентной трансплантации печени.

### Для корреспонденции

Канд. мед. наук, доцент Штурич Иван Павлович;

тел. +375447019711

E-mail: [ivan.shturich@mail.ru](mailto:ivan.shturich@mail.ru)

# Трансплантация печени при гепатоцеллюлярной карциноме: подход многопрофильного стационара с программой трансплантации печени



Шабунин А.В., Минина М.Г., Левина О.Н., Дроздов П.А., Макеев Д.А., Астапович С.А., Лиджиева Э.А.

ГБУЗ «ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ». Российская Федерация, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 5.

## Цель

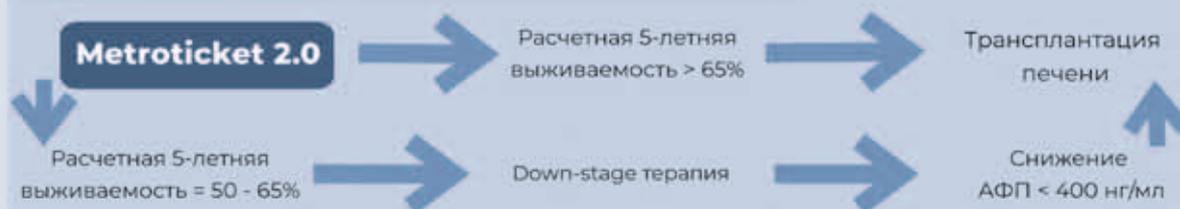
Проанализировать и представить результаты лечения пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком посредством ортотопической трансплантации печени

## Материалы и методы

- В период с июня 2018 г. по май 2024 г. было выполнено 225 трансплантаций печени от посмертного донора, из них 31 (13,7%) – по поводу гепатоцеллюлярной карциномы.
- Для определения целесообразности трансплантации использовали модель Metroticket 2.0
- Во время нахождения пациентов в листе ожидания каждые 3 мес. прибавлялось 10% от исходного MELD.
- Преимущественно использовались трансплантаты печени, полученные от субоптимальных доноров.

## Показатель

Показатель	Реципиенты с ГЦК (n = 31)
Характеристика реципиентов	
Возраст реципиента, лет	55 (IQR: 48-64)
Мужской пол реципиента, n (%)	19 (62%)
IMT реципиента, кг/м <sup>2</sup>	25 (IQR: 22,0-30,5)
MELD-на	13 (IQR: 9-17)
Этиология цирроза печени	27 – ХВГС 2 – ХВГВ
Уровень альфа-фетопroteина	17 (IQR: 6-57)
Среднее количество узлов	2 (0-3)
Средний размер самого большого узла	2,8 (1,2-3,7)



## Результаты

- В группе из 31 пациента нами не было зафиксировано ни одного случая ранней послеоперационной летальности.
- Медиана времени ожидания составила 4,3 (IQR: 2-7) месяца, что было статистически значимо ниже, чем в общей популяции – 8,1 (IQR: 6,2-10,5) мес. (p=0,013).
- Медиана наблюдения за пациентами с ГЦК после трансплантации составила 31,5 (IQR: 1-56) месяца.
- На данный момент при динамическом наблюдении нами не зафиксировано ни одного случая рецидива ГЦК и летальности.



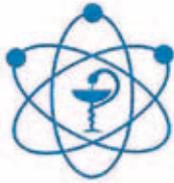
Рис. 1. КТ ОБП с внутривенным контрастированием пациента с ГЦК на фоне цирроза до трансплантации.



Рис. 2. КТ ОБП с внутривенным контрастированием пациента после трансплантации через 12 месяцев

## Заключение

Трансплантация печени является высокоэффективным методом лечения пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Использование прогностической модели Metroticket 2.0 и разнообразных методик локорегионарного лечения приводят к достижению приемлемых онкологических результатов трансплантации.



## ПЛОТНОСТЬ ПЕЧЕНИ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ЧЕРЕЗ 10 И БОЛЕЕ ЛЕТ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Марченко Н.В.<sup>1,2</sup>, Герасимова О.А.<sup>1,2</sup>, Прашнова М.К.<sup>2</sup>, Тилеубергенов И.И.<sup>1</sup>  
 1.ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург.  
 2.ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург.

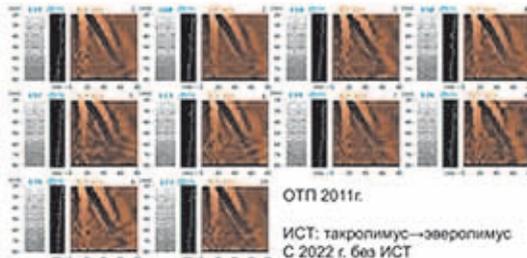
### ВВЕДЕНИЕ/ЦЕЛЬ

В отдаленные сроки после трансплантации печени (ТП) состояние трансплантата помимо лабораторных тестов можно оценить с помощью различных способов измерения его плотности, а также расчётных индексов фиброза, развитие которого негативно влияет на прогноз. Целью исследования стало обоснование целесообразности использования результатов эластометрии (фиброскан) и расчётных индексов фиброза у длительно живущих реципиентов трансплантата печени при планировании минимизации иммуносупрессивной терапии.

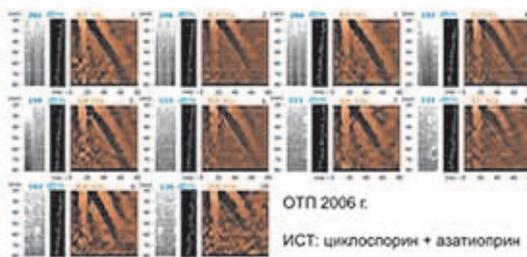
### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 20 реципиентов посмертного трансплантата печени с его удовлетворительной функцией, из них 13 женщин и 7 мужчин, живущих 15,3±3,7 года после ТП, наблюдаемых в РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова. У 7 из 20 пациентов трансплантат имел морфологические признаки стеатоза от 30 до 60% при пересадке. На момент исследования средний возраст составил 62,5±12,2 г. На аппарате Fibroskan-430Mini методом транзитной эластографии определяли жесткость печени в кПа, и стеатоз по степени затухания УЗ-сигнала в dB/m. Учитывали результаты анализа крови (АЛТ, АСТ, тромбоциты, билирубин, альбумин), выполненного в день эластометрии, для расчета FIB-4. Статистическую обработку проводили с помощью Statistica for Windows, v. 11.

Пациентка С., 1956 г.р.  
 Диагноз: цирроз печени неуточненный  
 CAP (kPa/m) 155  
 S (dB/m) 4,5  
 FIB 4 = 1,32  
 IMT = 23,5



Пациент М., 1975 г.р.  
 Диагноз: цирроз печени неуточненный  
 CAP (kPa/m) 194  
 S (dB/m) 4,1  
 FIB 4 = 1,29  
 IMT = 19,8



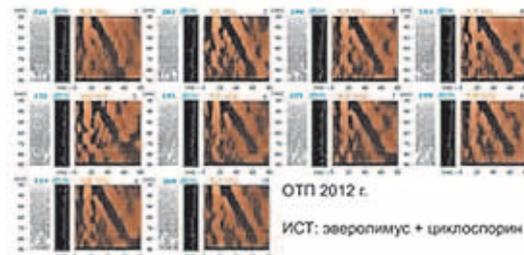
### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний ИМТ составил 27,8±2,9 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует избыточному весу. Стеатоз выявили только у 6 пациентов, в этой небольшой исследуемой группе исходный стеатоз трансплантата не влиял на его развитие в отдаленном периоде (Z=0,2, p=0,35), а ИМТ был максимальным у тех, кто имеет признаки развившегося стеатоза (Z=3,4, p=0,0005). Средняя жесткость печени составила 6,6±2,5 кПа (F0-1), лишь у одного пациента оказался выраженный фиброз F3. Среднее же значение FIB-4 1,69±0,70 соответствовало F2-3 по Ishak. Выявленное несоответствие мы связываем с сохраняющейся тромбоцитопенией после ТП, что влияет на расчётную величину индекса FIB-4. Развитие стеатоза (Z=3,4, p=0,005) и фиброза (Z=3,6, p=0,0001) можно связать и с возрастом реципиента.

### ВЫВОДЫ

Расчётный индекс FIB-4, как простой и малозатратный способ оценки фиброза печени, мог бы конкурировать с фибросканом при оценке трансплантата печени, однако в сомнительных случаях при невозможности УЗ-эластометрии оптимальным остается выполнение биопсии при планировании модификации поддерживающей иммуносупрессии. Метод транзитной эластографии позволяет оценить и динамически оценивать жесткость трансплантата печени, кроме того, позволяет исследовать и выраженность стеатоза, который распространен у длительно живущих после ТП реципиентов.

Пациентка М., 1949 г.р.  
 Диагноз: первичный билиарный холангит  
 CAP (kPa/m) 225  
 S (dB/m) 5,0  
 FIB 4 = 1,74  
 IMT = 29,9



### ЛИТЕРАТУРА

- Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: A meta-analysis. PLoS One. 2017 Sep 27;12(9):e0185192.
- Valente G, Rinaldi L, Moggio G, Piai G. Point shear wave elastography and vibration controlled transient elastography for estimating liver fibrosis in a cohort of liver transplant patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Jul;24(13):7357-7365.
- Rungta S, Kumari S, Deep A, Verma K, Swardop S. APRI and FIB-4 performance to assess liver fibrosis against predefined Fibroskan values in chronic hepatitis C virus infection. J Family Med Prim Care. 2021 Nov;10(11):4082-4088.
- Lazarus J.V, Castora L, Mark H.E, et al. Real-world evidence on non-invasive tests and associated cut-offs used to assess fibrosis in routine clinical practice. JHEP Rep. 2022 Sep 22;5(1):100596. Erratum in: JHEP Rep. 2024 May 18;6(5):101097.

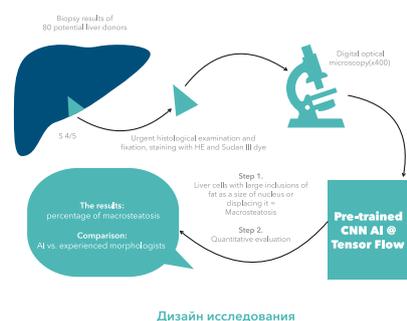


## Оптимизация анализа биопсии печени с использованием технологий искусственного интеллекта

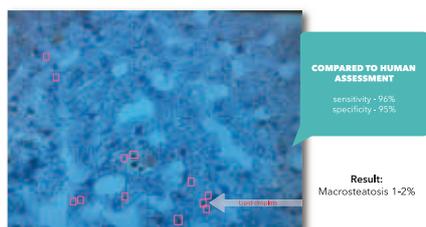
Новрузбеков М.С., Казымов Б.И., Тертычный А.С., Рябоштанова Е.И., Яремин Б.И., Аносова Е.Ю., Дорожкина Е.Д.  
 Научно-исследовательский институт им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия  
 Медицинский университет «Реавиз», Москва, Самара, Россия



*Там, где начиналась  
трансплантация в России....*



Дизайн исследования



Результат сегментации



Вычислительный кластер Курчатковского центра



Подробнее - Transplant Science Club

129090 МОСКВА, БОЛЬШАЯ СУХАРЕВСКАЯ ПЛОЩАДЬ, Д.3, КОРП. 5  
[HTTP://TRANSPL.MOSCOW](http://transpl.moscow)

**Введение.** Морфологическая оценка качества трансплантата печени остается ключевым инструментом в деятельности многих центров, поскольку является недорогим, доступным и объективным методом. Однако масштабирование данной технологии требует подготовки и обучения компетентных морфологов, так как оценка степени тяжести стеатоза и различие микро/макростеатоза в значительной степени субъективны. Применение технологий искусственного интеллекта позволило решить многие проблемы и представляется перспективным в этом отношении.

**Материалы и методы.** Были изучены результаты биопсии 80 потенциальных доноров печени. Биопсия была взята из края 4-го или 5-го сегмента печени с использованием метода резекции во время лапаротомии и ревизии брюшной полости потенциального донора. Материал подвергался экстренной криообработке и фиксации, окрашивался гематоксилин-эозином и жировым красителем судан-о. Материал просматривался при 400-кратном увеличении с помощью оптического микроскопа Zeiss Axio Lab, а полученные изображения фотографировались. Фотографии изображений подавались на вход искусственной нейронной сети в фреймворке Tensor Flow. Сеть обучалась распознавать клетки печени с крупными включениями жира, окрашенные суданом, или смещающие ядро (макростеатоз). Оценивалось соотношение количества таких клеток к клеткам (ядросодержащим элементам) в целом. Сравнивались результаты, полученные при оценке процента стеатоза, проведенной опытными морфологами (двумя) и автоматическим инструментом.

**Результаты.** Полученные результаты позволили определить, что в целом распознавание клеток с макростеатозом позволило достичь чувствительности 96% и специфичности 95% по сравнению с оценкой человека. При расчете соотношения количества таких клеток к ядросодержащим элементам точность была значительно ниже, поскольку при первом проходе обучения нейронная сеть ошибочно идентифицировала клетки крови и артефакты как ядросодержащие элементы, для чего была проведена дополнительная тренировка нейронной сети для идентификации этих структур и вычитания их из общего числа идентифицированных гепатоцитов. Таким образом, расчет макростеатоза стал достигать чувствительности 92% и специфичности 94%, а при высоких увеличениях и на качественных изображениях, полученных с гистосканера, до 95 и 99% соответственно. Обнаружение фиброза при данных окрасках показало худшие результаты, что, очевидно, требует дополнительной оценки и обучения нейронной сети.

**Заключение.** Разработанный интерфейс для распознавания морфологических изображений печени является перспективным и эффективным инструментом в определении степени макростеатоза и оценке качества трансплантата и при его совершенствовании должен занять уверенное место в клинической практике.

Работа выполнена при поддержке гранта Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (FASIE), программа «Студенческий стартап».



## Тактика лечения отёка головного мозга на фоне острой печёночной недостаточности на примере серии случаев

Сыркина А.В.<sup>1</sup>, Шадрин Е.М.<sup>1</sup>, Цирульников О.М.<sup>1,2</sup>, Попцов В.Н.<sup>1</sup>, Захарова А.Р.<sup>2</sup>, Моныхов А.Р.<sup>1,2</sup>, Готье С.В.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, РФ  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, РФ

### ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени является единственным радикальным способом лечения острой печёночной недостаточности различной этиологии. Современная диагностика и терапия отёка головного мозга на фоне острой печёночной недостаточности является актуальной клинической задачей на всех этапах лечения пациента в связи с большой госпитальной летальностью.

**Материалы.**  
 Период 2022–2023  
 14 пациентов

**Возраст 2–18 лет**  
**Острая печёночная недостаточность**

**Госпитализировано**  
**12 пациентов**

### Этиология острой печёночной недостаточности



- 50% Неизвестная этиология
- 25% Острая токсическая
- 10% Острая вирусная
- 10% Острая алкогольная
- 5% Острая лекарственная

### Исходы



- 50% Выжившие после LT
- 25% Выжившие после LT и DDT
- 10% LT и DDT
- 10% Выжившие без DDT
- 5% Выжившие без LT

### РЕЗУЛЬТАТЫ

2 пациента вклини нейротоксичное локальное поражение мозга, что является показанием к трансплантации в трансплантационный центр

Время возникновения отёка головного мозга по данным нейровизуализации



2 пациента с необратимыми изменениями мозга уходом до DDT

- Оксид азота ингаляционный DREZD
- DDT нейротропной этиологии

Два пациента с отёком мозга локального характера вследствие формирования гематомы на фоне травмы в не контролируемом состоянии, госпитализация в клинику

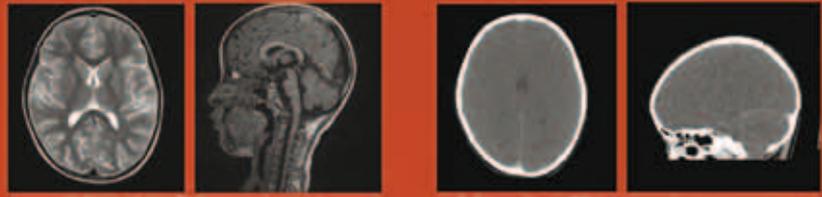


Рисунок 1. МРТ (слева) и КТ (справа) головного мозга при локальном поражении в виде гематомы (DREZD)



Рисунок 2. МРТ (слева) и КТ (справа) головного мозга при DDT нейротропной этиологии (слева) и DDT нейротропной этиологии (справа)

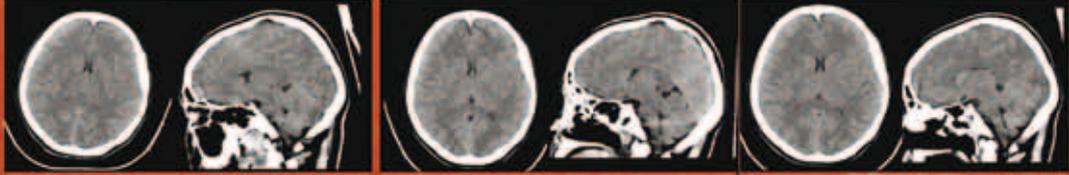


Рисунок 3. КТ (слева) и МРТ (справа) головного мозга при локальном поражении в виде гематомы (DREZD)

### Тактика отёка мозга

- Медикаментозная терапия до DDT
- Маннит 20% раствор 1-1.5 г/кг массы тела (5 мл/кг) каждые 4-6 часов под контролем осмолярности
- Натрия оксид 30% раствор подкожной инфузией до целевого диуретического натриевого диуреза 50-150 ммоль/сут
- Ибупрофен по назначению уровня натрия ниже 8-10 ммоль/л/сут
- Экстракорпоральные методы детоксикации плазмы (фильтрация, ультрафильтрация)
- Мониторинг ИЦС каждые 1 часа
- Мониторинг гематокрита каждые 2-6 часов

### Исходы в послеоперационном периоде трансплантации печени



- 50% Выжившие
- 25% Выжившие с DDT
- 25% Выжившие без DDT

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агрессивная комбинированная протипацетичная терапия на этапе угнетения сознания у пациентов с DDT в случае невозможности проведения ИТ/МРТ. Комбинированная протипацетичная терапия продолжается во время трансплантации. Необходима преемственность лечебного подхода в региональных центрах на этапе трансплантации в трансплантационный центр, на этапе подготовки к DDT и трансплантации.

## АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТКАНИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАРАВАЗАЛЬНОЕ ПРОСТРАНСТВО СЕМЕННИКА С ЦЕЛЬЮ КОМПЕНСАЦИИ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА У КРЫС

Куликов А.В.<sup>1</sup>, Кистнер Ю.И.<sup>2</sup>, Александров Н.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пущино, Россия

<sup>2</sup>Российский университет Дружбы народов, г. Москва, Россия

**Введение.** В организме млекопитающих есть несколько иммунопривилегированных зон, которые успешно используются в экспериментальной биологии и медицине еще с конца XIX века. К таким зонам прежде всего относятся: передняя камера глаза, головной мозг и тестикул. Иммунопривилегированность семенника обусловлена в основном наличием местных иммуносупрессорных факторов, вырабатываемых клетками Сертоли. Наше исследование посвящено компенсации экспериментального аллоксанового диабета с помощью аллотрансплантации поджелудочной железы в паравазальное пространство семенника.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на самцах белых крыс средним весом 200 г. Опытная серия включала 23 животных с экспериментальным сахарным диабетом, которым была проведена аллотрансплантация ткани неонатальной поджелудочной железы. В контрольные серии были включены интактные животные без сахарного диабета – 16 крыс и животные с экспериментальным сахарным диабетом без аллотрансплантации ткани поджелудочной железы – 12 крыс. Срок наблюдения составил 9 недель со дня пересадки. Экспериментальный сахарный диабет создавался с помощью внутрибрюшинного введения раствора аллоксантидрата в дозе 200 мг на килограмм массы животного. Для эксперимента отбирались животные со стойким высоким уровнем гликемии не менее 20 ммоль/л и высокой глюкозурией. Трансплантация проводилась через 2 недели после введения аллоксана. Оценка состояния животных осуществлялась каждые 5 дней с измерением уровня сахара в крови и моче до кормления, определением веса и суточного потребления жидкости.

**Результаты.** В контрольной группе интактных животных в течение всего срока наблюдения сохранялась гликемия от 4 до 6,5 ммоль/л, аглюкозурия. Потребление жидкости колебалось от 25 до 35 мл/сут на 100 г веса. В контрольной группе животных с экспериментальным сахарным диабетом без трансплантации средний срок выживания после создания диабета составил 21 день. На протяжении всего срока наблюдения определялся высокий уровень гликемии и глюкозурии (более 20–25 ммоль/л и 2% соответственно), сохранялось повышенное потребление жидкости 70–75 мл/сут на 100 г веса и прогрессивно снижался вес.

В опытной серии из 23 животных 4 крысы погибли на второй неделе после трансплантации, 3 крысы – на 3-й неделе. Всего к 9-й неделе выжило 16 животных. Из них у 8 крыс отмечалась гликемия до 8 ммоль/л и аглюкозурия. У 2 реципиентов уровень гликемии снизился практически в 2 раза от исходного. Среднее потребление жидкости в опытной серии после трансплантации снижалось с 70 мл/сутки на 100 г веса до нормы и к концу срока наблюдения составляло 34 мл на 100 г веса. У большинства животных после трансплантации стабилизировался вес.

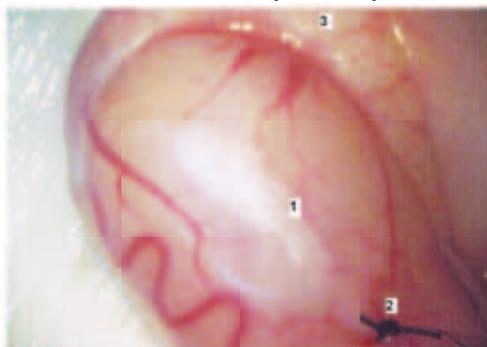
Морфологическое исследование гонад (гематоксилин-эозин) через 9 недель показало удовлетворительное состояние трансплантата.



Прокол белой оболочки семенника в бессосудистой зоне.



Формирование кармана под белой оболочкой с помощью микродизатора.



Семенник после аллотрансплантации микрофрагментов ткани неонатальной поджелудочной железы.  
1 - трансплантат под белой оболочкой; 2 - узловый шов в месте прокола белой оболочки; 3 - придаток семенника.

**Заключение.** Аллотрансплантация ткани поджелудочной железы в паравазальное пространство семенников крыс с экспериментальным сахарным диабетом улучшает показатели углеводного обмена (гликемии, глюкозурии, потребления жидкости и динамики веса) в течение срока наблюдения до 9 недель и позволяет увеличить сроки выживания по сравнению с животными контрольной группы (с сахарным диабетом без трансплантации).



**ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА**

Кривкина Е.О., Сенокосова Е.А., Антонова Л.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

На рынке изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии отсутствуют эффективные сосудистые протезы Ø менее 4,0 мм. Создание тканеинженерного сосудистого протеза малого диаметра на основе биodeградируемых полимеров может стать решением данной проблемы. Наша разработка включила себя атромбогенное и противомикробное лекарственное покрытие, а также антианевризматический внешний каркас.

**Цель исследования** - изучить гистологические и генетические особенности ремоделирования оригинального тканеинженерного сосудистого протеза малого диаметра с атромбогенным и противомикробным лекарственным покрытием спустя 6 месяцев имплантации в сонную артерию овцы.

**Материалы и методы**

Изготовление сосудистых протезов из 12% поли (ε-капролактона) PCL Ø 4 мм методом электроспиннинга



Поверхностная модификация трубчатых полимерных каркасов:  
1. Полимеризация с поливинилпирролидоном (PVP) посредством ионизирующего излучения с общей поглощенной дозой 10 кГр и 15 кГр  
2. Комплексообразование с илопростом (Ил) и катионным амфифилом (А)



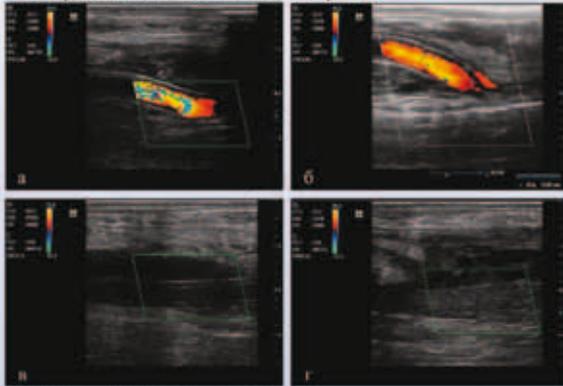
Имплантация модифицированных протезов в сонную артерию овец сроком на 6 месяцев (n=12)

УЗИ с функцией Дуплера 5 суток, 1,3,6 месяцев

Гистологическое и иммунофлуоресцентное исследование эксцизированных образцов. Оценка генной экспрессии. Сравнение проводилось с сонной артерией овцы

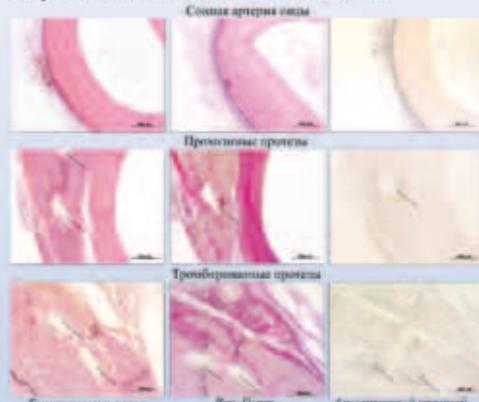
**Результаты**

УЗИ проходимость PCL/PVP/Ил/А-протезов



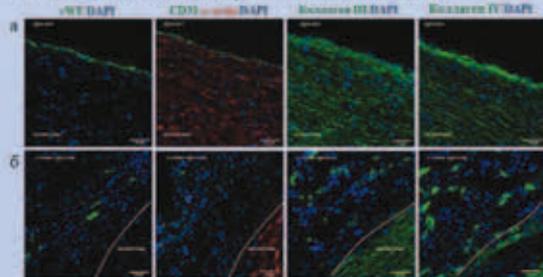
Продольные протезы: а - 5 суток; б - 6 месяцев. Тромбированные протезы: в - 1 месяц; г - 6 месяцев

Результаты гистологического исследования



Стрелками указаны точки антианевризматической каркаса

Результаты конфокальной микроскопии сосудистых протезов PCL/PVP/Ил/А с антианевризматической обмоткой



Окраска специфичными флуоресцентными антителами на фактор фон Виллебранда (vWF, зеленый), CD31 (эндотелиальные клетки, зеленый), α-актин гладкомышечных клеток (α-actin, красный), коллаген III типа (зеленый), коллаген IV типа (зеленый). Ядра клеток контрастировали DAPI (синий); а - неоптима и просвет протеза; б - стенка протеза.



**Заключение.** Тканеинженерные сосудистые протезы малого диаметра с лекарственным покрытием и внешним армирующим каркасом, имплантированные в сонную артерию овцы на 6 месяцев, продемонстрировали полноценное ремоделирование стенки протеза. Генетические отличия новообразованной ткани от нативной связаны с ее формированием с нуля на базе искусственного материала. Гистологическое сходство говорит о том, что полученный темп ремоделирования стенки протеза удовлетворителен для успешного функционирования в составе кровеносного русла разработанного изделия.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения маломолекулярных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов»

# КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЛОТИРУЮЩИХ ОСТРОВКОВОПОДОБНЫХ КУЛЬТУР МЫШАМ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Г.Н. Скалецкая, Н.Н. Скалецкий, Л.А. Кирсанова, Г.Н. Бубенцова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов  
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Минздрава России, Москва, РФ

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Наиболее эффективным способом лечения диабетических ангиопатий является трансплантация островков (островковых клеток, ОК) поджелудочной железы (ПЖ), способных секретировать помимо инсулина С-пептид, который обладает уникальным ангиопротективным действием. В связи с этим является актуальным совершенствование подходов, обеспечивающих длительное адекватное функционирование трансплантируемых ОК.

## ЦЕЛЬ

Изучение влияния трансплантации ОК в виде флотирующих островковоподобных культур (ФОК) на течение экспериментального сахарного диабета (СД) у мышей.

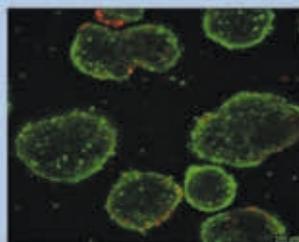
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

- ❑ Получение ФОК с подтвержденной инсулинпродуцирующей активностью из поджелудочной железы 1-месячных кроликов запатентованным методом, включающим гипертермическую инкубацию измельченной панкреатической ткани.
- ❑ Трансплантация ФОК мышам с экспериментальным СД, индуцированным стрептозотоцином.
- ❑ Сравнительный морфологический анализ образцов ПЖ мышей контрольной и экспериментальной групп.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

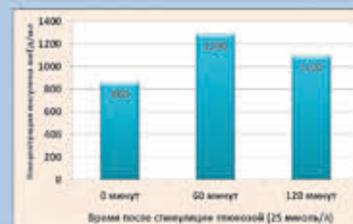


ФОК, полученные из ПЖ 1-месячных кроликов, 7 суток инкубации, инвертированный микроскоп. Бар 40 мкм.

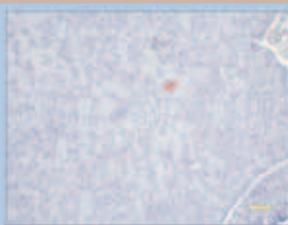


Флуоресцентное окрашивание 10-дневных ФОК с помощью LIVE/DEAD®. Бар 100 мкм.

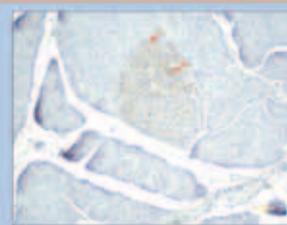
Инсулинпродуцирующая активность 10-дневных ФОК, полученных из ПЖ 1-месячных кроликов



Изменения гликемии в опытной и контрольной группах мышей после трансплантации ФОК



Отсутствие окрашивания на инсулин ОК ПЖ мыши контрольной группы с СД без трансплантата, антитела к инсулину. Бар 200 мкм.



Окрашивание антителами на инсулин бета-клеток ПЖ мыши опытной группы с СД, 4 недели после трансплантации ФОК. Бар 200 мкм.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация ФОК кроликов мышам со стрептозотоциновым СД оказывает выраженное антидиабетическое действие. Продолжительность эффекта объясняется выживанием ФОК со сниженной иммуногенностью, достигаемой путем достаточно длительной их инкубации *in vitro*. По-видимому, полученный терапевтический эффект обусловлен как инсулинпродуцирующей активностью трансплантата, так и сахароснижающим действием инсулина, секретлируемым в той или иной мере восстановленным пулом β-клеток островков собственной ПЖ мышей-реципиентов. Результаты настоящего исследования планируется использовать в изучении влияния трансплантации ФОК на животных с экспериментальной диабетической нефропатией.

Товпеко Д.В., Кондратенко А.А., Околитенко М.С., Калужная Л.И.

**ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ  
ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫХ ОБРАЗЦОВ ТКАНИ  
ВАРТОНОВА СТУДНЯ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА**



Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время во всем мире существует проблема дефицита донорских органов и тканей для трансплантации. Преодолеть нехватку донорского материала позволяют технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины, одним из направлений которых является применение децеллюляризованных органов и тканей. Пуповина лишена недостатков, присущих постнатальным тканям, доступна в достаточном количестве и без каких-либо этических ограничений. **Целью** исследования было оценить биосовместимость и безопасность децеллюляризованных образцов ткани Вартонова студня пуповины человека (dWJ).



**Рисунок 1.** Вартонов студень (WJ) – эмбриональная слизистая соединительная ткань, которая образует основную массу пупочного канатика у человека

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Децеллюляризацию WJ проводили раствором натрия додецилсульфата (SDS) с концентрацией 0,01% с последующим воздействием солянокислым пепсином для получения гидролизата по разработанному ранее авторскому протоколу. Эффективность удаления клеток оценивали с помощью флуоресцентного окрашивания DAPI и количественного определения ДНК. Оценку компонентного состава и остаточного содержания SDS осуществляли с помощью масс-спектропии и спектрофотометрии. Для изучения цитосовместимости и биологической безопасности dWJ использовали МТТ-тест и модель подкожной имплантации на мышах.

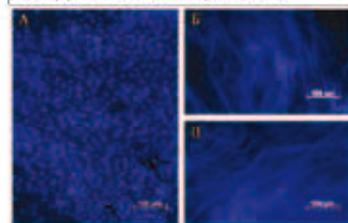


**Рисунок 2.** Внешний вид децеллюляризованных образцов Вартонова студня пуповины человека

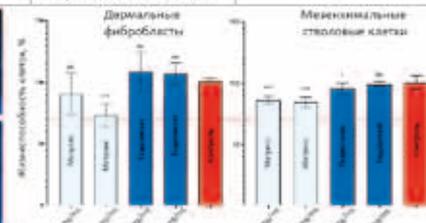
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При исследовании окрашенных DAPI препаратов выявили отсутствие ядер клеток в dWJ (рис. 3). Среднее содержание ДНК в WJ составило 507,1 (473,2–539,2) нг/мг сухого веса, в dWJ – 37,8 (35,6–39,8) нг/мг. Остаточное содержание SDS в dWJ – 21,2 (18,5–25,8) мкг/мг сухого веса. Анализ компонентного состава dWJ установил присутствие коллагенов I, III, IV, V, VI и XII типов, декорина, люмикана, бигликана, фибронектина, гликозаминогликанов и других важных для заживления ран компонентов внеклеточного матрикса (таблица). МТТ-тест позволил выявить отсутствие цитотоксичности и дозозависимый характер действия dWJ на жизнеспособность клеток человека (рис. 4). При подкожной имплантации мышам dWJ не наблюдалось признаков отторжения и усиления воспаления (рис. 5).

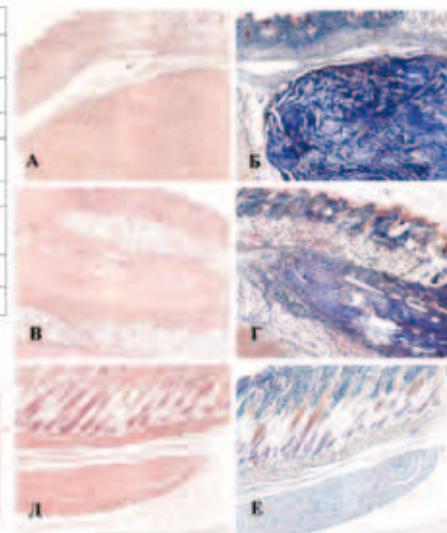
Компонент внеклеточного матрикса	Метод исследования	Содержание/наличие
Общий коллаген (коллагены I, III, IV, V, VI и XII типов)	спектрофотометрический, масс-спектрометрический	532,53 (429,10–572,14) мкг/мг
Гиалуроновая кислота	спектрофотометрический	19,22 (15,13–21,84) мкг/мг
Сульфатированные гликозаминогликаны	спектрофотометрический	7,32 (4,80–8,85) мкг/мг
Ламинин	масс-спектрометрический, иммуногистохимический	+
Люмикан, декорин, бигликан, тенасцин	масс-спектрометрический	+
Фибронектин	масс-спектрометрический, иммуногистохимический	+
Трансформирующий фактор роста бета-3 (TGF-β3)	иммуногистохимический	+
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	иммуногистохимический	+



**Рисунок 3.** Результаты окрашивания DAPI образцов нативной пуповины до (А) и после децеллюляризации (Б, В)



**Рисунок 4.** Жизнеспособность различных клеток человека, культивируемых в «кондиционированных» модельных средах с разными концентрациями dWJ (МТТ-тест)



**Рисунок 5.** dWJ под кожей мыши на 1-е (А, Б), 3-и (В, Г) и 7-е сутки (Д, Е). Окраска гематоксилином и эозином (А, В, Д), по Гейденгайну (Б, Г, Е), ×50

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Децеллюляризованный Вартонов студень пуповины человека является потенциально **неиммуногенным** и **нетоксичным**, представляет собой смесь **полипептидов** и **структурных** и **функциональных компонентов**, а также может быть использован для дальнейшей разработки лекарственных препаратов и медицинских изделий для лечения пациентов с обширными и глубокими повреждениями кожи и мягких тканей.

## 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. Шевченко<sup>1-3</sup>, И.Ю. Тюняева<sup>1</sup>, М.М. Лысенко<sup>1</sup>, Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>, Д.А. Сайдулаев<sup>1</sup>, С.И. Зубенко<sup>1</sup>, Е.А. Вакурова<sup>2</sup>, С.О. Шарапченко<sup>1</sup>

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

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

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

#### Для корреспонденции:

Шарапченко Софья Олеговна

Адрес:

Телефон:

E-mail:

#### Changes in common carotid artery elasticity in solid organ recipients

A.O. Shevchenko<sup>1-3</sup>, I.Yu. Tyunyaeva<sup>1</sup>, M.M. Lysenko<sup>1</sup>, N.N. Koloskova<sup>1</sup>, D.A. Saydulaev<sup>1</sup>, S.I. Zubenko<sup>1</sup>, E.A. Vakurova<sup>2</sup>, S.O. Sharapchenko<sup>1</sup>

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

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

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

#### 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](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

#### Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 6–26. *Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 6–26. [In Russ, English abstract] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*  
Трапезникова МФ, Филиппов ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.
3. *Статья из англоязычного журнала*  
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.
4. *Англоязычная монография*  
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
5. *Русскоязычная монография*  
Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. М.: MIA (2008), 246.
6. *Диссертация (автореферат диссертации)*  
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неопластического ангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. Orlova OV. Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v prognozirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. М., 2009, 84.
7. *Ресурс в сети Интернет*  
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 неэксклюзивного 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](mailto:vestniktranspl@gmail.com)

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Articles should contain original information that has not been previously published and is not considered for publication in other editions. Fee for publication of manuscripts will not be charged.

The manuscript should be presented in Microsoft Word format A4, 1.5 spacing, and Times New Roman font size 12. Submit your article to the online submission system in accordance with the instructions on the journal's website <https://journal.transpl.ru>.

### Structure of the article

The Title page should include:

- Initials (first name and patronymic) of the authors of the article should be specified before their respective last names.
- 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](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](mailto:vestniktranspl@gmail.com)**

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

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).*

## ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2024 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ»

### КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

- Д.А. Гранов, И.И. Тилеубергенов, А.Р. Шералиев, В.Н. Жуйков, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко*  
Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Клацкина: первые отдаленные результаты – опыт одного центра ..... № 1 (8–19)
- А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, И.В. Нестеренко, Д.А. Макеев, С.А. Астапович, О.С. Журавель, Л.Р. Каранетян*  
Влияние начальной функции пересаженной почки на ближайшие и отдаленные результаты..... № 1 (20–25)
- Ю.В. Семенова, Б.Л. Миронков, Я.Л. Поз*  
Лечение ишемической болезни сердца у пациентов с терминальной почечной недостаточностью на заместительной почечной терапии..... № 1 (26–35)
- Р.В. Коробка, С.В. Готье, В.Д. Пасечников, Е.С. Пак, А.М. Шаповалов, Ю.В. Хоронько, Д.В. Пасечников, И.А. Поршениников*  
Клиническое течение асцитического синдрома и острое повреждение почек в условиях использования неселективных бета-блокаторов или эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода в целях первичной профилактики кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию..... № 1 (36–46)
- М.Т. Беков, И.В. Паиков, К.С. Смирнов, Я.С. Якунин, Д.Н. Шилкин, И.С. Чащин, Н.М. Иванова, О.М. Цирульникова, С.В. Готье*  
Изготовление стента с лекарственным покрытием эверолимусом из термопластического полиуретана и полилактида с применением технологии 3D-печати ..... № 1 (47–54)
- Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская, А.В. Ватазин, Ф.Ф. Бурумкулова, Д.В. Губина*  
Беременность после трансплантации почки: особенности течения, осложнения и исходы..... № 2 (8–15)
- Р.В. Коробка, С.В. Готье, Ю.В. Хоронько, В.Д. Пасечников, Н.Г. Сапронова, И.А. Поршениников, М.В. Малеванный, Е.С. Пак, Д.В. Пасечников*  
Трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование или комбинация неселективных β-блокаторов с эндоскопическим лигированием варикозных вен пищевода в целях профилактики кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию ..... № 2 (16–27)
- М.Т. Беков, А.Р. Монахов, К.С. Смирнов, Я.С. Якунин, Р.А. Латыпов, Д.О. Олешкевич, О.М. Цирульникова, С.В. Готье*  
Эндоскопическая полностенная резекция аденокарциномы сигмовидной кишки у реципиента печени..... № 2 (28–33)
- Р.В. Коробка, С.В. Готье, Ю.В. Хоронько, В.Д. Пасечников, А.М. Шаповалов, М.В. Малеванный, Е.С. Пак, Д.В. Пасечников, Е.В. Тадиева*  
Азигопортальное разобщение или комбинация неселективных β-блокаторов с эндоскопическим лигированием варикозных вен пищевода в целях профилактики повторных кровотечений у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию..... № 2 (34–41)
- В.Л. Коробка, В.Д. Пасечников, Ю.В. Хоронько, Р.В. Коробка, Е.С. Пак, М.В. Малеванный, Д.В. Пасечников*  
Факторы риска и предикторы повторных кровотечений из варикозных вен пищевода у больных циррозом печени, ожидающих трансплантацию..... № 3 (32–42)
- В.В. Боровик, И.И. Тилеубергенов, А.В. Моисеенко, Д.Н. Майстренко, Д.А. Гранов*  
Взаимосвязь режимов перфузионной подготовки аллографта и частоты развития артериальных и билиарных осложнений при ортотопической трансплантации печени..... № 3 (43–55)
- 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*  
Мукормикоз у реципиентов трансплантатов внутренних органов (описание клинических случаев и обзор литературы)..... № 3 (56–65)
- У.Р. Салимов, П. Балачандран, Д.Б. Туляганов, М.Р. Рузибакиева, Ф.А. Хаджибаев, Х.Э. Анваров*  
Стремительное подавление HBV-репликации перед родственной трансплантацией печени у пациентки с HDV-суперинфекцией. Клиническое наблюдение ..... № 3 (66–71)
- К.О. Семаш*  
Билиарные осложнения после трансплантации печени ..... № 3 (72–90)
- В.О. Александрова, И.В. Дмитриев, Н.В. Боровкова, А.Г. Балкаров, Н.А. Мушта, Н.В. Шмарина, Н.В. Доронина, К.Е. Лазарева*  
Значение мониторинга анти-HLA антител в диагностике иммунологических осложнений после трансплантации почки..... № 3 (91–98)
- В.Л. Коробка, Ю.В. Хоронько, В.Д. Пасечников, Р.В. Коробка, Е.С. Пак, М.В. Малеванный, Д.В. Пасечников, И.А. Ашимов*  
Трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование с эмболизацией желудочных вен при циррозе печени..... № 3 (99–110)
- В.В. Смирнова, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, А.Г. Балкаров, Н.В. Загородникова, В.Е. Виноградов, М.Г. Минина*  
Ранние и отдаленные исходы трансплантации почек от посмертных доноров реципиентам 70 лет и старше ..... № 3 (111–116)

<i>М.М. Лысенко, И.Ю. Тюняева, А.О. Шевченко</i> Функциональные показатели жесткости стенки периферических артерий у реципиентов солидных органов (обзор литературы).....	№ 3 (117–123)
<i>С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, И.Н. Исакова-Сивак, В.В. Перепелица, Т.А. Леявина</i> BK-вирусная нефропатия при трансплантации почки (обзор литературы).....	№ 3 (124–133)
<i>Д.А. Сайдулаев, А.А. Жариков, А.А. Карташев, П.М. Гаджиева, А.Р. Карапатьян</i> Трансплантация почки у детей с компрометированной нижней полой веной: уникальный опыт НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова .....	№ 4 (8–13)
<i>А.А. Жариков, Д.А. Банкеев, И.Р. Курбангулов, Д.В. Куковякин, А.Р. Карапатьян, М.А. Петряев, А.А. Карташев, З.А. Порчхидзе, Д.А. Сайдулаев</i> Влияние интраоперационной оценки артериального кровотока в трансплантате почки на развитие сосудистых осложнений и методы их профилактики.....	№ 4 (14–23)
<i>К.Е. Лазарева, И.В. Дмитриев, А.Г. Балкаров, Н.В. Шмарина, Н.С. Журавель, Ю.А. Анисимов, В.О. Александрова</i> Ранние исходы трансплантации почки реципиентам с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек 5-й стадии в исходе диабетической нефропатии .....	№ 4 (24–32)
<i>К.О. Семаи, Т.А. Джанбеков</i> Трансплантация правой доли печени от живого донора – опыт отделения гепатобилиарной хирургии.....	№ 4 (33–45)
<i>С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, А. Беитов, Т.А. Леявина</i> Периоперационная профилактика ишемически-реперфузионного повреждения почки.....	№ 4 (46–60)
<i>Р.Н. Трушкин, Т.К. Исаев, А.А. Соколов</i> Особенности этиологии, патогенеза и эпидемиологии почечно-клеточного рака трансплантированной почки .....	№ 4 (61–68)
<i>В.Е. Загайнов, Н.М. Киселев, Д.В. Комаров, С.А. Васенин, Э.А. Ашимов, Д.С. Мялик, С.В. Гамаюнов, С.В. Романов, Е.Н. Рябова</i> Редкий случай резекции трансплантированной печени по поводу метакронного колоректального метастаза (de novo).....	№ 4 (69–76)
<i>Р.Н. Трушкин, С.С. Андреев, Н.И. Белавина, Т.К. Исаев, Д.Е. Оконская, Е.С. Столяревич, Н.Н. Клочкова, М.А. Лысенко</i> Фульминантный эмфизематозный пиелонефрит почечного трансплантата (клиническое наблюдение и обзор литературы).....	№ 4 (77–89)
<i>М.Ш. Хубутия, И.В. Дмитриев, А.Г. Балкаров, Ю.А. Анисимов, Н.В. Шмарина, Н.В. Загородникова, Н.В. Боровкова, М.Г. Минина, Д.В. Лосьяков, В.О. Александрова, В.В. Смирнова, А.У. Рустамбек</i> Трансплантация почки в одном трансплантационном центре: результаты, выводы, перспективы.....	№ 4 (90–99)

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

<i>В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Е.А. Спирина, А.И. Скокова, А.К. Солодовникова, А.С. Игнаткина, А.А. Кузнецова, Г.Б. Глинкин</i> Стратегия превентивного применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации при трансплантации с ожидаемой экстремальной длительной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата.....	№ 1 (55–66)
<i>К.В. Шаталов, М.В. Махалин, М.А. Чупина, Е.З. Голухова</i> Первый опыт имплантации искусственного желудочка сердца HeartMate III у детей после хирургической коррекции сложных врожденных пороков сердца.....	№ 1 (67–77)
<i>О.Ю. Есипова, А.С. Есипов, А.П. Кулешов, Н.В. Грудинин</i> Механические устройства поддержки кровообращения для пациентов с малыми антропометрическими показателями.....	№ 1 (78–87)
<i>Н.Н. Колоскова, А.Г. Эйюбова, А.О. Шевченко</i> Комплексная неинвазивная оценка функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....	№ 1 (88–96)
<i>А.Ю. Колесников, А.А. Арнт, Н.А. Кочергин</i> Возможности внутрисосудистых методов визуализации в диагностике васкулопатии трансплантированного сердца. Обзор литературы .....	№ 1 (97–102)
<i>Б.Л. Миронков, Д.Д. Уварова, Н.Н. Колоскова, Ю.В. Сапронова, И.И. Муминов, А.А. Юсова, С.А. Саховский</i> Васкулопатия трансплантата сердца – состояние проблемы .....	№ 2 (42–47)
<i>К.Г. Ганаев, С.К. Курбанов, Э.Е. Власова, Е.В. Дзыбинская, Р.С. Латыпов, К.В. Меришин, И.С. Стилиди, А.А. Ширяев, Р.С. Акчурин</i> Мост к лечению рака у больных с хронической сердечной недостаточностью: имплантация устройства поддержки функции левого желудочка перед хирургическим лечением рака желудка .....	№ 2 (48–50)
<i>А.В. Фомичев, Г.Б. Гармаев, М.О. Жульков, И.С. Зыков, А.Г. Макаев, А.В. Протопопов, А.Р. Таркова, М.Н. Муртазалиев, Я.М. Смирнов, А.Д. Лиманский, А.В. Гусева, К.Н. Калдар, Д.А. Сирота</i> Оптимальные стратегии профилактики ишемического реперфузионного повреждения при трансплантации сердца с длительной холодной ишемией трансплантата (обзор).....	№ 2 (51–57)
<i>P.P. Iablonskii, R. Natanov, C. Kuehn, A. Ruhparwar, I. Ismail</i> Preoperative extracorporeal mechanical circulatory support for patients with acute severe mitral valve regurgitation due to papillary muscle necrosis.....	№ 3 (134–140)

*А.О. Шевченко, И.Ю. Тюняева, М.М. Лысенко, Н.Н. Колоскова, И.И. Муминов, Н.Ю. Захаревич*  
 Прогностическое значение неинвазивного индекса эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов сердца ..... № 3 (141–146)

*В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, А.К. Солодовникова, А.С. Епрмян, А.А. Кузнецова, А.С. Игнаткина, Г.Б. Глинкин, С.А. Будагаев*  
 Трансплантация сердца у пациентов, перенесших экстракорпоральную сердечно-легочную реанимацию при интрагоспитальной остановке эффективного кровообращения ..... № 4 (100–109)

*Л.С. Барбараиш, О.Л. Барбараиш, Е.В. Григорьев, Д.Л. Шужевиц, Т.Б. Печерина, М.Г. Зинец, А.В. Сотников, И.К. Халивопуло, Т.С. Головина, Е.М. Кургузова, А.В. Иванова, Ю.С. Игнатова, А.В. Юркина, Д.П. Голубовская, П.Г. Парфенов, Ю.И. Гусельникова, Е.В. Дрень*  
 Десятилетний опыт ортотопической трансплантации сердца в Кузбассе ..... № 4 (110–121)

*И.И. Муминов, А.О. Шевченко, В.Н. Попцов, Н.Н. Колоскова, А.А. Юсова, С.А. Саховский, Д.Д. Уварова*  
 Полипрагмазия, терапевтическая инертность и приверженность реципиентов сердца к медикаментозной терапии ..... № 4 (122–132)

*А.П. Кулеиш, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, А.С. Бучнев, О.Ю. Есипова*  
 Разработка экстракорпорального насоса для системы ЭКМО ..... № 4 (133–139)

*М.О. Жульков, Н.А. Кармадонова, М.А. Суровцева, И.И. Ким, О.В. Повеценко, И.С. Зыков, А.Р. Таркова, Д.А. Сирота, А.В. Протопопов, А.Г. Макаев, Ф.Ю. Косимов, М.Н. Муртазалиев, А.В. Гусева, Х.А. Агаева*  
 Влияние длительной консервации сердечного трансплантата на активацию белков адгезии и синтетическую эндотелиальную функцию ..... № 4 (140–148)

*О.Ю. Есипова, А.П. Кулеиш, В.К. Богданов, А.С. Есипов, Н.В. Грудинин*  
 Современные экстракорпоральные системы вспомогательного кровообращения (центробежные насосы и оксигенаторы). Обзор литературы ..... № 4 (149–156)

**РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

*Д.С. Островский, С.А. Борзенко, Б.Э. Малюгин, О.П. Антонова, М.Х. Хубецова, Т.З. Керимов*  
 Получение и оценка суспензии эндотелиальных клеток роговицы человека, выделенных из глаз доноров-трупов, для трансплантации в эксперименте ex vivo ..... № 1 (103–112)

*Е.В. Силина, Н.Е. Мантурова, А.Г. Ерохина, Е.А. Шатохина, В.А. Ступин*  
 Наноматериалы на основе наночастиц оксида церия для регенерации ран: обзор литературы ..... № 1 (113–124)

*Н.В. Баранова, А.С. Пономарева, Л.А. Кирсанова, А.О. Никольская, Г.Н. Бубенцова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*  
 Функциональная эффективность клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы в экспериментальной модели сахарного диабета I типа ..... № 2 (94–104)

*Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, Е.А. Великанова, А.В. Сеницкая, А.В. Миронов, А.Р. Шабаев, М.Ю. Ханова, Е.А. Торгунакова, Л.В. Антонова*  
 Гистологические и генетические особенности ремоделирования тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра: результаты шестимесячной имплантации на модели овцы ..... № 2 (105–118)

*Г.Н. Скалецкая, Н.Н. Скалецкий, Г.Н. Бубенцова, Л.А. Кирсанова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*  
 Получение модели сахарного диабета 1-го типа у мышей с помощью стрептозотоцина ..... № 2 (119–125)

*Н.В. Пак, Е.В. Мурзина, Н.В. Аксенова, Т.Г. Крылова, В.Н. Александров*  
 Влияние путей и доз введения мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток на эффективность клеточной терапии (обзор) ..... № 2 (126–134)

*Д.С. Островский, С.А. Борзенко, Б.Э. Малюгин, О.П. Антонова, М.Х. Хубецова, Т.З. Керимов*  
 Проблема получения клеточной культуры эндотелиальных клеток роговицы для регенеративных целей ..... № 2 (135–144)

*Е.А. Немец, Ю.В. Белов, К.С. Кирьяков, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, К.С. Филиппов, А.О. Никольская, И.Ю. Тюняева, А.А. Выпрышко, В.М. Захаревич, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*  
 Биомиметический подход к разработке протезов кровеносных сосудов малого диаметра ..... № 2 (145–155)

*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*  
 Нарушения в системе клеток крови и костного мозга на этапах прогрессирующего развития сахарного диабета у мышей ..... № 3 (147–158)

*Е.И. Подболотова, О.И. Агапова*  
 Биodeградируемые изделия из натурального шелка для регенеративной медицины ..... № 4 (157–165)

**ТРАНСПЛАНТОМИКА**

*Д.А. Великий, С.О. Шарпанченко, О.Е. Гичкун, Е.С. Столяревич, Д.А. Сайдулаев, М.А. Особливая, А.А. Мамедова, О.П. Шевченко*  
 Галектин-3 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки: анализ прогностической значимости ..... № 3 (159–167)

*Р.М. Курабекова, О.Е. Гичкун, О.М. Цирульникова, И.Е. Паикова, Е.А. Вакурова, О.П. Шевченко, С.В. Готье*  
 У детей с билиарной атрезией высокая встречаемость редких гаплотипов гена профиброгенного цитокина TGFB1 ..... № 3 (168–175)

*О.М. Цирульников, О.Е. Гичкун, Р.М. Курабекова, Е.А. Стаханова, И.Е. Пашкова, Е.А. Вакурова, О.П. Шевченко*  
Фиброз нативной печени у детей – реципиентов печени: связь с генетическим полиморфизмом гена TGFβ1 ..... № 4 (166–170)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

*А.Г. Строчков, Я.Л. Поз*  
Частота интрадиализной гипотензии при использовании безацетатной гемодиализации у реципиентов сердечного трансплантата с острым почечным повреждением ..... № 1 (125–129)

*О.Н. Ветчинникова*  
Гиперпаратиреоз у кандидатов на трансплантацию почки и функция околощитовидных желез у реципиентов в ранние сроки послеоперационного периода ..... № 2 (82–93)

### ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

*М.Г. Минина, П.А. Дроздов, В.М. Севостьянов, Э.А. Тенчурина, А.А. Невредимов, П.А. Давыдов, О.В. Шацкова*  
Неконтролируемые доноры органов с внегоспитальной остановкой кровообращения. Обзор литературы ..... № 1 (130–139)

*В.К. Богданов, И.В. Пашков, Я.С. Якунин, Е.А. Стаханова, А.З. оглы Гулуев, А.П. Кулешов, О.Ю. Есипова, Н.В. Грудинин*  
Разработка экспериментальной методики ортотопической трансплантации левого легкого на модели кролика ..... № 1 (140–148)

*О.Н. Резник*  
Донорство органов после эвтаназии. Обзор и критика зарубежной практики ..... № 1 (149–159)

*И.А. Кирилова*  
Правовое регулирование работы «костных» банков в Российской Федерации ..... № 1 (160–170)

*И.В. Пашков, М.Г. Минина, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов*  
Донорство легких после остановки кровообращения. Проблемы и возможности. Обзор литературы ..... № 1 (171–177)

*A. González De Godos, B. Pérez Saborido, M. Bailón Cuadrado, D. Pacheco Sánchez*  
Management and Outcomes of Aneurysms Found in Deceased Donor Livers: A Review of Published Cases ..... № 2 (58–62)

*А.В. Шабунин, О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкар, Е.И. Велиев, М.Г. Минина, П.А. Дроздов, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева*  
Гипотермическая оксигенированная перфузионная консервация при трансплантации печени от доноров с расширенными критериями ..... № 2 (63–72)

*В.Г. Шестакова, В.К. Богданов, Р.Д. Павлов, В.М. Терехов, А.С. Тимановский, А.А. Жариков, А.Н. Шибяев, Н.В. Грудинин*  
Гипотермическая машинная перфузия донорской почки с использованием опытного раствора на основе декстрана-40 и ортотопическая трансплантация (экспериментальное исследование) ..... № 2 (73–81)

*А.В. Шабунин, М.Г. Минина, П.А. Дроздов, В.М. Севостьянов, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, Д.А. Банкеев, Э.А. Тенчурина*  
Первый опыт нормотермической машинной перфузии почки ex vivo (клинический случай) ..... № 4 (171–177)

*О.В. Петкевич, В.М. Мицура, В.Н. Мартинков, Д.Л. Дугин, З.А. Дундаров*  
Транслокация кишечной микрофлоры у умерших органных доноров ..... № 4 (178–183)

*Г.Н. Комкова, Е.Н. Тогусаева, А.В. Басова, М.С. Карамышева*  
Продвижение идеи донорства органов в России: проблемы и перспективы ..... № 4 (184–188)

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*О.Ю. Есипова, А.П. Кулешов, В.К. Богданов, А.С. Есипов, Е.А. Волкова, Н.В. Грудинин*  
Разработка малообъемного гидродинамического стенда для проведения процедуры изолированной ex vivo перфузии легких мелких животных ..... № 3 (176–182)

*Н.С. Буненков, А.Л. Акопов, С.В. Попов, А.А. Карпов, С.М. Минасян, Р.Г. Гусейнов, В.В. Перепелица, М.М. Галагудза*  
Модели трансплантации легких для доклинических исследований (обзор литературы) ..... № 3 (183–194)

*Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, И.В. Пашков, О.Ю. Есипова, А.П. Кулешов, Н.П. Можейко, Е.А. Волкова, С.В. Готье*  
Экспериментальные исследования нового комбинированного раствора на основе декстрана-40 на модели мелких лабораторных животных ..... № 4 (189–200)

### СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

*М.А. Лепилин, А.В. Богачев-Прокофьев, М.О. Жульков, Д.С. Хван, Д.А. Сирота, А.Г. Макаев, А.В. Протопопов, А.С. Гренадеров, Х.А. Агаева, А.М. Чернявский*  
Структурная эволюция механических моделей искусственных клапанов сердца (обзор) ..... № 1 (178–190)

*П.С. Онищенко, К.Ю. Клышников, А.А. Хромов, А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, Е.А. Овчаренко*  
Способ численной оценки влияния кальцификаций на биомеханику ксеноперикардальных протезов клапанов сердца ..... № 4 (201–211)

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 27.12.24.

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 52271