

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2025. Том XXVII. № 1

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

Главный редактор – С.В. Готье

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

Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко

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

Ответственный секретарь – Е.А. Стаханова

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

Заведующая редакцией – Н.Ш. Бегмуродова

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

А.В. Васильев (Москва, Россия) –
член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор

Л.А. Габбасова (Москва, Россия) – д. м. н.

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»

2025. Vol. XXVII. № 1

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

Editor-in-Chief – S.V. Gautier

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

Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko

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

Scientific Editor – E.A. Stakhanova

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

Managing Editor – N.Sh. Begmurodova

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

- C.A. Borzenok** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
A.V. Vatazin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
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. Tsiurlikova (Moscow, Russia) – MD, PhD,
(editor of the section «Clinical transplantology»)
A.O. Shevchenko (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences
(editor of the section «Heart transplantation and assisted circulation»)

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

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

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

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:

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

Address for correspondence:

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

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Приоритетные направления научных исследований в области трансплантологии и искусственных органов

С.В. Готье

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Современные представления о сосудистых осложнениях после трансплантации почки (обзор литературы)

А.А. Жариков, Д.А. Сайдулаев, С.В. Готье

Применение комбинированной методики эндоскопического лечения пациентов с бронхиальными стенозами после трансплантации легких с использованием тулиевого лазера, баллонной дилатации, криоабляции, стентирования

М.Т. Беков, И.В. Паиков, К.С. Смирнов, Я.С. Якунин, Е.Ф. Шигаев, А.З. Гулуев, Т.С. Крюкова, О.М. Цирульникова, С.В. Готье

Неблагоприятные эффекты иммуносупрессивной терапии после пересадки почки

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, И.О. Шмидт, Н.С. Буненков, Т.А. Леявина

Лапароскопическая резекция печени у живого донора с получением трансплантата S2 и использованием флюоресцентной навигации

А.Р. Монахов, В.Р. Салимов, С.В. Мецержков, И.И. Курбанов, Д.И. Быстров, С.В. Готье

Анализ распространенности и роли дезадаптивного ремоделирования левого желудочка сердца в риске развития ранней дисфункции почечного трансплантата

Р.А. Ибадов, Д.А. Чернов, С.Х. Ибрагимов, З.У. Абдугафуров, З.Т. Маткаримов

Эндоскопическое лечение саркомы Капоши у реципиента сердца

М.Т. Беков, И.В. Паиков, Н.П. Можейко, Н.Н. Колоскова, К.С. Смирнов, Я.С. Якунин, М.В. Ольховская, О.М. Цирульникова, С.В. Готье

Клиническое наблюдение трансплантации печени пациенту с пересаженной почкой, гепатоцеллюлярным раком и ишемической болезнью сердца

А.В. Шабунин, З.А. Багателия, П.А. Дроздов, А.Г. Комарова, С.А. Близнюк, Г.С. Михайляни, С.А. Астапович, Е.Ю. Астапович, В.А. Цуркан, Ю.И. Митченко, П.Е. Пазенко

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 Priority areas of scientific research in the field of transplantology and artificial organs
S.V. Gautier

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

- 8 Current concepts of vascular complications following kidney transplantation (A literature review)
A.A. Zharikov, D.A. Saydulaev, S.V. Gautier
- 17 Application of combined endoscopic treatment of patients with bronchial stenosis after lung transplantation using thulium laser, balloon dilation, cryoablation, and airway stenting
M.T. Bekov, I.V. Pashkov, K.S. Smirnov, Ya.S. Yakunin, E.F. Shigaev, A.Z. Guluev, T.S. Kryukova, O.M. Tsurulnikova, S.V. Gautier
- 23 Adverse effects of immunosuppressive therapy after kidney transplant
S.V. Popov, R.G. Guseinov, K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, I.O. Schmidt, N.S. Bunenkov, T.A. Lelyavina
- 32 Fluorescence-guided laparoscopic living-donor hepatectomy to acquire an S2 graft
A.R. Monakhov, V.R. Salimov, S.V. Meshcheriakov, I.I. Kurbanov, D.I. Bystrov, S.V. Gautier
- 40 Analysis of the prevalence and role of maladaptive left ventricular remodeling in the risk of early renal graft dysfunction
R.A. Ibadov, D.A. Chernov, S.Kh. Ibragimov, Z.U. Abdugafurov, Z.T. Matkarimov
- 50 Endoscopic treatment of Kaposi's sarcoma in a heart transplant patient
M.T. Bekov, I.V. Pashkov, N.P. Mozheiko, N.N. Koloskova, K.S. Smirnov, Ya.S. Yakunin, M.V. Olkhovskaya, O.M. Tsurulnikova, S.V. Gautier
- 55 Clinical case of liver transplantation in a kidney transplant recipient with hepatocellular cancer and coronary artery disease
A.V. Shabunin, Z.A. Bagatelia, P.A. Drozdov, A.G. Komarova, S.A. Bliznyuk, G.S. Michailiants, S.A. Astapovich, E.Yu. Astapovich, V.A. Tsurkan, Yu.I. Mitchenko, P.E. Pazenko

Патология почечного трансплантата и факторы, определяющие темпы ее прогрессирования
Е.С. Столяревич, Е.Т. Егорова, Н.П. Можейко, Д.А. Сайдულает

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Интегральная оценка качества жизни реципиентов трансплантированного сердца: опыт НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова

И.И. Муминов, А.А. Юсова, Н.Н. Колоскова, А.О. Шевченко, Р.Ю. Бангаров, М.С. Нестерова

Применение аортального криосохраненного гомограта для подключичной канюляции при ЭКМО

Г.Б. Мороз, Д.А. Сирота, А.В. Гусева, А.В. Фомичев, Е.Э. Кливер

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Скаффолд на основе децеллюляризованной печени свиньи для поддержания жизнеспособности и функции островков Лангерганса

Н.В. Баранова, А.С. Пономарева, А.Д. Белова, Л.А. Кирсанова, Д.Д. Филин, Е.А. Немец, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов

Химическая децеллюляризация ткани печени свиньи путем двухэтапной обработки поверхностно-активными и осморегулирующими веществами способствует повышению сохранности структуры внеклеточного матрикса печени

А.Д. Белова, Е.А. Немец, Д.Д. Филин, А.С. Пономарева, Л.А. Кирсанова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов

Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы (систематический обзор)

Ю.Б. Басок, А.С. Пономарева, Н.В. Грудинин, Д.Н. Круглов, В.К. Богданов, А.Д. Белова, В.И. Севастьянов

Исследование гистоархитектоники бычьего перикарда как основного материала, используемого в реконструктивной хирургии и биопротезировании

А.И. Звягина, К.В. Пятина, В.В. Минайчев, М.И. Кобякова, Я.В. Ломовская, А.С. Сенотов, А.Ю. Тетерина, И.С. Фадеева

63 Renal transplant pathology and factors determining the rate of its progression
E.S. Stolyarevich, E.T. Egorova, N.P. Mozheiko, D.A. Saydulaev

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

74 Comprehensive assessment of the quality of life in heart transplant recipients: experience at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs

I.I. Muminov, A.A. Yusova, N.N. Koloskova, A.O. Shevchenko, R.Yu. Bangarov, M.S. Nesterova

84 Use of cryopreserved aortic homograft for subclavian arterial cannulation during extracorporeal membrane oxygenation

G.B. Moroz, D.A. Sirota, A.V. Guseva, A.V. Fomichev, E.E. Kliver

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

90 Decellularized porcine liver scaffold for maintaining the viability and capacity of pancreatic islets

N.V. Baranova, A.S. Ponomareva, A.D. Belova, L.A. Kirsanova, D.D. Filin, E.A. Nemets, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov

103 Chemical decellularization of porcine liver by two-stage treatment with surfactants and osmoregulators enhances preservation of liver extracellular matrix structure

A.D. Belova, E.A. Nemets, D.D. Filin, A.S. Ponomareva, L.A. Kirsanova, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov

114 Use of mesenchymal stem cells in solid organ transplantation: challenges and prospects (systematic review)

Yu.B. Basok, A.S. Ponomareva, N.V. Grudinin, D.N. Kruglov, V.K. Bogdanov, A.D. Belova, V.I. Sevastianov

135 Investigation of the histoarchitecture of bovine pericardium as the primary material used in reconstructive surgery and bioprosthesis

A.I. Zvyagina, K.V. Pyatina, V.V. Minaiychev, M.I. Kobyakova, Ya.V. Lomovskaya, A.S. Senotov, A.Yu. Teterina, I.S. Fadeeva

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

Лапароскопическая и роботизированная резекция печени в аспекте родственного донорства. Современное состояние и перспективы развития направления

К.О. Семаш

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Первичная дисфункция артериовенозных фистул у пациентов на программном гемодиализе: распространенность, факторы риска и влияние на отдаленные результаты

А.Б. Зулкарнаев, К.В. Былов, В.А. Степанов

ИМПЛАНТАТЫ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Особенности ремоделирования заплат из полиуретана и ксеноперикарда на примере крупной животной модели

Е.А. Сенокосова, Е.С. Прокудина, Р.А. Мухамадияров, Е.А. Великанова, Е.О. Кривкина, А.В. Миронов, Е.С. Сардин, Л.В. Антонова

Патоморфологический и микробиологический анализ эпоксиобработанного биопротеза клапана, функционировавшего 25 лет у пациента с ревматическим пороком сердца: клинический случай

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, Е.А. Овчаренко

СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Комплекс активаторов чрескожного переноса лекарственных веществ для полимерных трансдермальных терапевтических систем

Е.Г. Кузнецова, Л.А. Саломатина, О.М. Курyleva, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов

Влияние лучевой терапии органов средостения на 30-дневную летальность после кардиохирургических операций

М.Н. Соркомов, С.И. Бабенко, Д.А. Титов, А.С. Сачков, М.И. Терехов, Р.А. Серов, Р.М. Муратов

ПОЗДРАВЛЯЕМ ВИТАЛИЯ НИКОЛАЕВИЧА ПОПЦОВА С ЮБИЛЕЕМ

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

ORGAN DONATION

145 Laparoscopic and robotic hepatectomy in living liver donors. Current state and prospects

K.O. Semash

RENAL REPLACEMENT THERAPY

160 Primary arteriovenous fistula failure in patients on maintenance hemodialysis: prevalence, risk factors, and impact on long-term outcomes

A.B. Zulkarnaev, K.V. Bylov, V.A. Stepanov

IMPLANTS AND ARTIFICIAL ORGANS

172 Features of polyurethane and xenopericardial patch remodeling using a large animal model as an example

E.A. Senokosova, E.S. Prokudina, R.A. Mukhamadiyarov, E.A. Velikanova, E.O. Krivkina, A.V. Mironov, E.S. Sardin, L.V. Antonova

183 Pathomorphological and microbiological analysis of an epoxy-treated bioprosthetic heart valve functioning for 25 years in a patient with rheumatic heart disease: a case report

A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, T.N. Akentyeva, E.A. Ovcharenko

RELATED DISCIPLINES

188 Transcutaneous permeation enhancer complex for polymer-based transdermal patches

E.G. Kuznetsova, L.A. Salomatina, O.M. Kuryleva, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov

198 Effect of mediastinal radiotherapy on 30-day mortality after cardiac surgery

M.N. Sorkomov, S.I. Babenko, D.A. Titov, A.S. Sachkov, M.I. Terekhov, R.A. Serov, R.M. Muratov

209 CONGRATULATIONS ON THE ANNIVERSARY OF V.N. POPTSOV

INFORMATION

210 Instructions to authors

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

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

Актуальной и насущной потребностью сегодняшнего дня является повышение результативности научных исследований для укрепления национальной безопасности нашей страны и обеспечения научного мирового лидерства. Для формирования эффективной системы управления фундаментальными, поисковыми, прикладными научными исследованиями разработаны программы, в которые включены перспективные научные направления в соответствующих областях науки.

В Программе фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы, утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 № 3684-р) сформулированы следующие направления в области трансплантологии и искусственных органов:

- персонализированные способы диагностики и лечения критических состояний, до и после трансплантации солидных органов;
- молекулярно-генетические механизмы регуляции функционирования аллотрансплантата солидных органов;
- перфузионные технологии и молекулярные механизмы сохранения и ревитализации донорских органов;
- компьютерное, математическое моделирование функции сердечно-сосудистой системы взрослых и детей в условиях вспомогательного кровообращения;
- технологии получения длительно пролиферирующих печеночных прогениторных клеток путем репрограммирования гепатоцитов человека для трансплантации при печеночной недостаточности;



PRIORITY AREAS OF SCIENTIFIC RESEARCH IN THE FIELD OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

Today, improving the effectiveness of scientific research is crucial to strengthening our nation's national security and maintaining global leadership in science and innovation. Programs that cover promising scientific areas in the pertinent scientific fields have been designed to provide an efficient management structure for fundamental, exploratory, and applied scientific research.

The Program of Basic Scientific Research in the Russian Federation for the Long Term (2021–2030),

approved on December 31, 2020 (Order No. 3684-r) by the Government of the Russian Federation, formulated the following areas in the field of transplantology and artificial organs:

- individualized approaches to diagnosis and treatment of critical conditions, both before and after solid organ transplantation;
- molecular and genetic mechanisms of regulation of solid organ allograft functioning;
- perfusion technologies and molecular mechanisms for organ preservation and revitalization;
- computer, mathematical modeling of the functioning of adult and pediatric cardiovascular systems under assisted circulation;
- techniques for obtaining long-term proliferating hepatic progenitor cells by reprogramming human hepatocytes for transplantation in liver failure;
- technologies for growing bioequivalents in a bioreactor or in a living organism for temporary or permanent replacement of damaged or lost organs and tissues.

- технологии выращивания в биореакторе или в живом организме биоэквивалентов для временной или постоянной замены поврежденных или утраченных органов и тканей.

Кроме того, сформулированы перспективные направления поиска в области клинических и медико-биологических исследований трансплантации солидных органов, которые касаются эпигенетических aberrаций в технологиях здоровьесбережения реципиентов, анализа микроРНК, значимых для формирования иммунной толерантности и/или снижения риска развития отторжения, технологии коррекции иммуносупрессии, вспомогательного кровообращения, перфузии донорских органов.

Координационным советом Минздрава России по исследованиям и разработкам в области медицинской науки утверждены (28.12.2023 г.) следующие приоритеты исследований и разработок в интересах медицины и здравоохранения:

- диагностические тест-системы и методы неинвазивной и малоинвазивной диагностики острой и хронической дисфункции трансплантированных органов;
- лекарственные препараты для предотвращения и лечения острого и хронического отторжений трансплантированных органов;
- медицинские изделия и лекарственные препараты для ex vivo перфузии и реабилитации донорских органов для трансплантации;
- устройства для кратковременной и длительной вспомогательной поддержки кровообращения у детей и взрослых;
- программы физической реабилитации прижизненных доноров органов и фрагментов органов и средства для их осуществления;
- технологии физической и психологической реабилитации реципиентов донорских органов, включая репродуктивную функцию, включая детей-реципиентов различного возраста.

Решение поставленных задач обеспечит улучшение качества оказания медицинской помощи в области трансплантации органов, доступ граждан к самым современным технологическим решениям, воплощенным в конкретной медицинской продукции.

С уважением,
академик РАН С.В. Гомье



In addition, promising areas of search in the field of clinical and biomedical research of solid organ transplantation have been formulated. They include epigenetic aberrations in recipient health-preserving technologies, analysis of miRNAs, which are crucial for formation of immune tolerance and/or reduction of organ rejection risk, immunosuppression correction techniques, assisted circulation, and organ perfusion.

On December 28, 2023, the Russian Ministry of Health Coordinating Council for Medical Science Research and Development adopted the following priorities for medical and healthcare-related research and development:

- diagnostic test systems and methods for non-invasive and minimally invasive diagnostics for acute and chronic transplant dysfunction;
- pharmaceuticals for prevention and treatment of acute and chronic transplant rejection;
- medical devices and pharmaceuticals for ex vivo organ perfusion and rehabilitation;
- devices for short-term and long-term assisted circulation in children and adults;
- physical rehabilitation programs for living organ donors and means for their implementation;
- technologies for physical and psychological rehabilitation of organ recipients, including their reproductive function, as well as pediatric recipients of various ages.

Addressing the above tasks would enhance the standard of medical care in the field of organ transplantation, grant access for citizens to cutting-edge tech solutions embodied in specific medical products.

Sincerely,

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-8-16

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.А. Жариков¹, Д.А. Сайдулаев¹, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

Несмотря на совершенствование хирургической техники, сосудистые осложнения представляют собой опасные для жизни состояния, которые приводят к потере трансплантата, а иногда и жизни реципиента. В работе проанализированы причины возникновения сосудистых осложнений после трансплантации почки, а также международный опыт применения методов своевременной диагностики, лечения и профилактики данных осложнений.

Ключевые слова: трансплантация почки; сосудистые осложнения; профилактика сосудистых осложнений.

CURRENT CONCEPTS OF VASCULAR COMPLICATIONS FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION (A LITERATURE REVIEW)

A.A. Zharikov¹, D.A. Saydulaev¹, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Even with advancements in surgical techniques, vascular complications remain life-threatening conditions and can lead to graft loss and sometimes recipient death. This paper examines the causes of vascular complications following a kidney transplant (KT), as well as international experience in the application of methods for early diagnosis, treatment and prevention of these complications.

Keywords: kidney transplantation; vascular complications; prevention of vascular complications.

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые осложнения, согласно данным литературы, встречаются в среднем у 3–15% реципиентов почки, а частота потери трансплантата у таких пациентов варьирует от 12,6 до 66,7% [1–3].

Ранние сосудистые осложнения включают тромбозы артерий и вен, расслоение артерии, повреждение сосудов при процедуре эксплантации (порезы и разрывы), артериовенозные фистулы, псевдоаневриз-

мы, гематомы. Более поздние – стеноз или перегиб почечной артерии и реже почечной вены, а также внешнюю компрессию вследствие наличия скопления жидкости вокруг трансплантата [1, 3]. Наиболее часто встречающимися осложнениями являются артериальные стенозы трансплантата (3–12,5%), за ними следуют артериальные и венозные тромбозы (0,1–8,2%) и расслоение сосудистой стенки (0,1%). Реже возникают артериовенозные свищи или псевдоаневризмы [3].

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

ТРОМБОЗ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ

Тромбоз почечной артерии (ТПА) является основной причиной потери почечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. Это редкое осложнение, зарегистрированная частота которого варьирует от 0,2 до 3,5% [4, 5].

Чаще всего ТПА развивается в течение нескольких минут или часов и может возникнуть в результате сверхострого отторжения, окклюзии анастомоза, стеноза почечной артерии (СПА), перегиба почечной артерии, состояния гиперкоагуляции крови [6, 7]. В первые часы после операции ТПА чаще проявляется только внезапным снижением или прекращением диуреза и повышением уровня креатинина плазмы [5]. Также клинические признаки ТПА включают ухудшение проявлений гипертензии, боль в месте расположения трансплантата, которая может появляться в результате отека тканей [7].

Для своевременной диагностики требуются дополнительные методы, например, цветное доплеровское картирование для дифференциальной диагностики острого отторжения или острого тубулярного некроза [8]. Катетерная и магнитно-резонансная ангиография являются основными методами подтверждения диагноза (покажут снижение или отсутствие кровотока к трансплантату), но иногда ангиография может быть неосуществима в неотложных ситуациях [7, 9]. Стандартным методом считают скрининговое ультразвуковое исследование трансплантата с дуплексным сканированием [10].

При полной окклюзии артерий в результате тромбоза может произойти потеря трансплантата. Однако когда тромбоз не затрагивает ствол почечной артерии, а только мелкие дистальные ветви, исход может быть благоприятным [11, 12]. Если пораженная артерия является нижней полюсной ветвью, это может спровоцировать ишемию и последующий некроз мочеточника [13].

В случае ТПА единственный шанс спасти пересаженную почку – неотложная хирургическая помощь [5, 7]. Обычно выполняется тромбэктомия с восстановлением анастомоза. Роль интервенционного лечения при тромбозе артерии трансплантата еще четко не определена, но сообщалось о нескольких успешных случаях катетер-направленного тромболизиса с или без чрескожной ангиопластики и/или установки стента [4, 14–16].

Ayvazoglu et al. сообщают, что среди 8 случаев ТПА у 5 пациентов была проведена тромбэктомия с реформированием артериального анастомоза и у 3 – чрескожная транслюминальная ангиопластика, тромболизис и установка стента [16].

Narraz et al. проанализировали случаи сосудистых катастроф – тромбоза почечной артерии (19) и почечной вены (4), которые составили 23 случая (1%)

среди 2208 случаев ТП от живого донора за период с 1976-го по 2011 г. У 12 пациентов с ТПА (63%) трансплантат был сохранен путем проведения открытой реваскуляризации. Важнейшими этапами их оперативной стратегии были обеспечение контроля сосудов, ревизия артериального анастомоза, извлечение тромба и перфузия трансплантата консервирующим раствором, гепаринизированным физиологическим раствором и сосудорасширяющими средствами с удалением перфузата через венотомию с последующим реанастомозированием [15].

Aktas et al. сообщили о 3 случаях спасения почечных трансплантатов с ТПА с помощью тромбэктомии и формирования нового анастомоза. Двум другим пациентам с ТПА провели чрескожную транслюминальную ангиопластику, тромболизис и установку стента [4].

ТРОМБОЗ ПОЧЕЧНОЙ ВЕНЫ

Тромбоз почечной вены (ТПВ) является одним из основных сосудистых осложнений после ТП и одной из наиболее важных причин немедленной потери трансплантата [27]. Частота раннего посттрансплантационного тромбоза почечных вен оценивается, по разным данным, в пределах от 0,1 до 5,5% [17], от 0,3 до 4,2% [27], 0,14% [5]. Обычно ТПВ развивается в течение первых 5 дней после операции, с пиком заболеваемости в течение первых 48 часов, хотя бывают случаи отсроченного ТПВ, возникающие после 1-й послеоперационной недели [7].

Распространенными причинами ТПВ являются анатомические аномалии или технические проблемы во время операции [27], в том числе перекручивание вены трансплантата, повреждение эндотелия сосудов во время хирургических манипуляций или во время предварительной обработки трансплантата [18, 19]. Также в качестве непосредственных причин ТПВ называют внешнюю компрессию, вызванную гематомой или скоплением лимфатической жидкости [6].

Технические проблемы часто бывают при трансплантации правой почки из-за короткой и тонкостенной правой почечной вены [18, 19]. С другой стороны, Natour et al. сообщают, что сторона трансплантации почки не связана со стороной развития ТПВ [20]. Удлинение правой почечной вены за счет нижней полой вены или гонадной вены при трансплантации правой почки от посмертного донора позволяет избежать технических трудностей при наложении анастомоза, и это, по-видимому, является основной причиной низкой частоты ТПВ в настоящее время [21].

Более высокие дозы циклоспорина также связаны с более высокой частотой венозных тромбозов. Другой важной причиной являются состояния гиперкоагулопатии, такие как дефицит антифibrина III, протеина С или протеина S [22].

Клинически ТПВ обычно проявляется значительным увеличением размеров и плотности трансплантата, болью или дискомфортом в области трансплантата, нарастанием гематурии на фоне быстро снижающегося диуреза, протеинурией, дисфункцией трансплантата, олигурией и/или полной анурией [23]. Косвенными признаками служат ипсилатеральные отеки нижних конечностей, субфебрильная температура и в тяжелых случаях массивное кровоизлияние в забрюшинное пространство.

Основным методом диагностики ТПВ является цветное доплеровское картирование, при котором определяются отсутствие кровотока в почечной вене, набухший трансплантат и аномальный артериальный сигнал с платообразным обратным диастолическим потоком [7, 8, 17]. Также можно определить потерю кортикомедуллярной дифференцировки и наличие паранефральной жидкости [7]. Магнитно-резонансная или компьютерно-томографическая венография является более точной, но реже используемой процедурой в качестве рутинного метода оценки [17].

При выявлении ТПВ практически всегда требуется хирургическое вмешательство. По данным Cambou et al., венозный тромбоз был причиной потери трансплантата в 86,4% случаев, при этом только интраоперационный тромбоз был связан с лучшей выживаемостью трансплантата (63,5%), что, вероятно, связано с возможностью немедленного принятия мер по его устранению. В случае оперативного вмешательства трансплантат подвергается новым ишемически-реперфузионным повреждениям с последствиями в виде задержки восстановления функции, или в конечном итоге функция трансплантата может вовсе не восстановиться [17].

В исследовании Fathi et al. удалось сохранить 3 из 7 трансплантатов с ТПВ после открытой тромбэктомии [24], в работе Haberal et al. – два из четырех трансплантатов при проведении экстренной ревизии, выполнения венозной тромбэктомии с восстановлением кровотока. У двух пациентов лечение оказалось безуспешным и была проведена нефротрансплантатэктомия [25], необходимая для предотвращения прогрессирующего застойного отека и разрыва трансплантата, что может привести к опасному для жизни кровотечению и гибели пациента [26]. По данным Nagraz et al., 2 случая ТПВ были разрешены с помощью чрескожной катетерной тромболитической терапии и 1 – путем тромбэктомии и реваскуляризации [15].

По данным Lerman et al., при немедленном вмешательстве – в течение 1 часа после начала тромбоза – можно спасти трансплантат. Lerman et al. сообщают о случае, когда трансплантат был сохранен после открытой тромбэктомии и реимплантации почки [27].

Ранний ТПВ имеет плохой прогноз. Имеющиеся данные говорят о том, что интраоперационный мо-

ниторинг сосудистых осложнений крайне важен для успеха трансплантации в случае развития интраоперационного ТПВ. Кроме того, скрининг протромботических состояний у потенциальных реципиентов почки с факторами риска тромбоза и оправданное использование периоперационной антикоагулянтной терапии являются важными стратегиями предотвращения образования тромбов [28].

СТЕНОЗ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ

Частота стеноза почечной артерии (СПА) трансплантата варьирует от 1 до 23% [33]. СПА является наиболее частым сосудистым осложнением ТП [4, 6, 16]. Широкий диапазон заболеваемости объясняют отсутствием единообразия в определении состояния и различными методами визуализации, используемыми для постановки диагноза [29]. По другим данным, СПА поражает около 3% всех почечных трансплантатов [7].

СПА является потенциально обратимой причиной рефрактерной посттрансплантационной гипертензии, при которой сужение почечной артерии трансплантата препятствует кровотоку и приводит к почечной гипоперфузии [30]. Обычно СПА диагностируют между 3 месяцами и 2 годами после трансплантации, но возможны ранние или более поздние проявления [31]. Это осложнение следует заподозрить у пациентов с рефрактерной к лечению артериальной гипертензией, с ухудшением состояния, повышением уровня креатинина или снижением функции трансплантата, уменьшением объема мочи или при задержке жидкости по неизвестным причинам [7]. Иногда клинически бессимптомные стенозы случайно обнаруживаются при ультразвуковом исследовании, проводимом в целях рутинного наблюдения за реципиентом и трансплантатом [31].

Большинство случаев СПА склонны к прогрессированию, которое ведет к потере трансплантата, поэтому важна ранняя и точная диагностика этого состояния [31]. Цифровая субтракционная ангиография считается «золотым стандартом» визуализации для диагностики СПА, но это инвазивный инструмент, требующий использования нефротоксичных контрастных веществ. Также используются компьютерная томографическая ангиография и магнитно-резонансная ангиография с контрастом [31], но предпочтительнее в качестве начального выбора визуализации ультразвуковая доплерография из-за ее доступности и неинвазивности [9]. Признаки СПАТ видны в месте сужения и включают повышенную пиковую систолическую скорость, ее аномальное соотношение в главной почечной артерии по отношению к вышестоящей подвздошной артерии и наличие элайзинг-эффекта из-за турбулентности. Пиковая систолическая скорость 340–400 см/с в месте анастомоза считается надежным критерием СПАТ,

который, впрочем, следует рассматривать в контексте других показателей [7].

После установления диагноза при гемодинамически значимом стенозе производят различные хирургические вмешательства [32]. Терапией первой линии являются эндоваскулярные методы, включая чрескожную транслуминальную ангиопластику и установку стента. В рефрактерных случаях или при сложных анатомических особенностях следует открытое хирургическое вмешательство [7].

В более ранних работах показано, что после эндоваскулярного вмешательства функция почек нормализовалась у 85–93%, а артериальное давление – у 63–83% пациентов. Риск рецидива колебался от 10 до 33%, но был меньше при сочетании ангиопластики со стентированием [33].

Это подтверждается метаанализом, проведенным Ngo et al., где они отметили более высокие показатели проходимости при установке стента для СПА по сравнению с одной ангиопластикой (90,4% против 73%) [34]. Также для лечения СПА успешно применялись баллоны и стенты с лекарственным покрытием [35]. Результаты недавнего систематического обзора также показали, что эндоваскулярное лечение СПА обеспечивает сохранность трансплантата, его функцию и гемодинамические параметры [35].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Факторы риска развития тромботических осложнений можно разделить на три группы – донорские, связанные с реципиентом и обусловленные особенностями самого оперативного вмешательства. Также развитие тромбозов может быть результатом технической ошибки при наложении анастомоза, повреждения интимы, снижения кровотока из-за пережатия или перекручивания сосудов, застоя, гиперкоагуляции, превышения целевых показателей иммуносупрессивных препаратов в крови [3]. Другие причины включают эпизоды острого отторжения, внешнее сдавление гематомой или лимфоцеле [5].

Донорские факторы риска развития тромботических осложнений

К донорским факторам риска развития тромботических осложнений относят возраст донора, сосудистые аномалии трансплантата, включая наличие множественных сосудов, использование правой почки в качестве трансплантата, использование почки от посмертного донора по сравнению с живым родственником донором, время тепловой и холодовой ишемии. Что касается возраста, то фактором риска развития тромбоза почечного трансплантата считают возраст донора старше 60 лет [36] или, по другим данным, старше 50 лет [6].

Использование почечных трансплантатов от доноров с несколькими почечными артериями продолжает расти – вследствие растущей потребности в донорских органах. Наличие множественных артерий требует проведения сосудистых реконструкций, что исторически связывали с более высоким риском развития ранних посттрансплантационных осложнений, включая риск развития тромбоза трансплантата [37]. Однако, похоже, это не так в современную эпоху трансплантации: согласно имеющимся данным, необходимость сосудистой реконструкции при использовании почечных трансплантатов не увеличивает риск развития послеоперационных осложнений или других неблагоприятных исходов по сравнению с использованием трансплантатов с одной артерией [37–42].

Только в одном ретроспективном исследовании из Ирана сообщается о значительно большем количестве хирургических осложнений после ТП с несколькими сосудами по сравнению со случаями, в которых не требовалось проведение сосудистых реконструкций. В частности, авторы сообщают о возникновении сосудистых осложнений у 25,4% пациентов с множественными венами в сравнении с 8,2% реципиентов трансплантатов с единственной почечной веной [43]. Ранее сообщалось, что наличие нескольких артерий является независимым фактором риска кровотечения [44], что в 22% случаев приводит к нефрэктомии трансплантата. Этот фактор может иметь значение для результатов, полученных в работе Salehipour et al. [43], где наблюдалась частота кровотечений 6,1% (в работе Osman et al. – 1,9%).

Нет единого мнения о том, увеличивает ли риск тромбоза правый почечный трансплантат по сравнению с левым. По одним данным, использование правой донорской почки увеличивает риск тромбоза [36]. Основное предлагаемое объяснение состоит в том, что трансплантация правой почки может представлять технические трудности из-за короткой и более «хрупкой» правой почечной вены [18–19].

Частично эти трудности преодолели Fallani et al. путем удлинения почечных сосудов с помощью криоконсервированных сосудистых трансплантатов. Они проанализировали результаты ТП, проведенных в 2012–2020 гг. с использованием правых трансплантатов, в т. ч. с аномальной васкуляризацией и с удлинением почечных сосудов. Для трансплантатов с несколькими сосудами удлинение вены обеспечило более короткое время тепловой ишемии и операции в целом, сравнимое со стандартным. В случае трансплантатов правой почки с использованием удлинения сосудов время было сопоставимо с таковым при трансплантации левой почки. Авторы говорят о том, что функциональные результаты этих вариантов операций были сходными [46].

В другой работе авторы из Испании не нашли существенных различий в использовании правой или левой донорской почки относительно раннего посттрансплантационного тромбоза. Контролем служил исход трансплантации контралатеральной почки от того же донора (24 пары трансплантаций). Но они обнаружили огромную разницу в сторонах трансплантации: 21 тромбированный трансплантат справа (87,5%) по сравнению с тремя трансплантатами слева [46].

Повышенного риска тромбоза при получении почки от посмертного донора по сравнению с трансплантатом, полученным от живого родственного донора, в основном не выявляется ни в относительно ранних исследованиях [43, 47], ни в более поздних: в недавней работе, в группе из 446 пациентов, получивших трансплантат как от живого, так и от посмертного донора, различий в количестве ТПА не было обнаружено [48].

Время тепловой ишемии не является фактором риска развития тромбоза, по данным ранних исследований [44], но в недавней работе из Туниса длительная тепловая ишемия отмечается как фактор риска тромбоза сосудов [49]. Отмечается более высокая частота тромбозов при холодовой ишемии, когда ее время превышает 24 часа [36].

Факторы риска тромботических осложнений, связанные с реципиентом

Факторы, связанные с реципиентом, считаются более важными для результатов ТП, чем донорские факторы [50]. К факторам риска развития тромботических осложнений, связанных с реципиентом, относят возраст, основное заболевание, послужившее причиной развития хронической болезни почек 5-й стадии (ТХБП), и сопутствующие заболевания, а также выбор, порядок и продолжительность заместительной почечной терапии.

Известно, что к тромбозу трансплантата более склонны реципиенты в возрасте меньше 5 и старше 50 лет [35]. Тем не менее все чаще трансплантацию проводят пациентам более старшего возраста [51–54]. В США доля пациентов в возрасте 65–74 лет, включенных в лист ожидания, увеличилась с 2% в 1990-х гг. до более 10% в 2012 году; в Европе средний возраст реципиентов увеличился на 10 лет за последние два десятилетия, например, доля реципиентов почки старше 65 лет в Нидерландах увеличилась с 22,8% в 2005 г. до 39,8% в 2017 г. [53, 55].

Важную роль в исходе трансплантации играет основное заболевание, которое привело к развитию ТХБП. У больных сахарным диабетом и диабетической нефропатией наблюдается более высокая склонность к тромбообразованию из-за гиперреактивности тромбоцитов и повышенной активации протромботи-

ческих факторов свертывания наряду со снижением фибринолиза [56]. У пациентов с диабетом наблюдается преждевременный атеросклероз, что также увеличивает риск тромбоза, так же как и атеросклероз с сопутствующей ангиопатией и сердечно-сосудистые заболевания в целом [6].

Кроме того, описан повышенный риск тромбообразования и феномен защиты от послеоперационных кровотечений у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) [41, 64]. Учитывая глобальную пандемию ожирения, пациентам с высоким ИМТ все чаще проводится ТП [57]. Хотя ИМТ, вероятно, взаимодействует с другими характеристиками пациента, это важный фактор, который следует учитывать при выявлении пациентов, находящихся в ожидании трансплантации [58].

Выбор, порядок и продолжительность заместительной почечной терапии может существенно влиять на исход трансплантации. Согласно результатам, полученным авторами системного обзора, в который было включено 76 исследований (1968–2019 гг.), упреждающая трансплантация обеспечивает большую долгосрочную выживаемость и снижение риска потери трансплантата [59].

Несколько исследований с большими когортами пациентов обнаруживают значительно большую тромботическую потерю трансплантата среди пациентов, которые находились на перитонеальном диализе до трансплантации, по сравнению с гемодиализом [60]. Это объясняют тем, что у пациентов на перитонеальном диализе отмечается повышенный уровень прокоагулянтных факторов, таких как апополипротеин А, факторы II, VII, VIII, IX, X, XI и XII, по сравнению с пациентами на гемодиализе за счет умеренной неспецифической воспалительной реакции брюшины на воздействие диализирующих растворов. В других исследованиях указывается, что тип диализа не влияет на развитие тромбоза трансплантата [61].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

При ТП существуют все три предпосылки тромбообразования, отраженные в триаде Вирхова: повреждение эндотелия, застой кровообращения и состояние гиперкоагуляции [62, 63], которые могут актуализироваться в результате проблем и недочетов на этапе формирования сосудистых анастомозов и реконструкции сосудов, в результате повреждения интимы сосудов; снижения кровотока из-за пережатия, сдавления или перекручивания сосудов, застойных явлений в трансплантате, явлений гиперкоагуляции, обусловленных особенностями течения самой ХБП или сопутствующих заболеваний [3].

Исторически сложилось так, что пациенты с терминальной стадией ХБП считались гипокоагулянтами с повышенной склонностью к кровотечениям. В начале 1980-х гг. было показано, что пациенты с уремией часто страдают анемией и время кровотечения у пациентов с уремией сильно зависит от анемии, а коррекция анемии до уровня, при котором гематокрит поднимается выше 30%, значительно сокращает время кровотечения и тяжесть геморрагических проявлений [64].

В нескольких недавних исследованиях сообщалось, что ХБП сама по себе является фактором риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений. У пациентов с ХБП также наблюдаются протромботические состояния: повышенная активность тканевого фактора свертывания крови и повышенный уровень фибриногена или D-димера [65]. ХБП влечет за собой системное воспаление, оксидативный стресс, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, анемию, микроальбуминурию, гипергомоцистеинемию, гиперпаратиреоз, нарушения костного и минерального обмена, особый профиль изоформ аполипопротеина, гиперреактивность тромбоцитов. Эти факторы способствуют состоянию гиперкоагуляции, которая формирует артериальные и венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения, и в свою очередь прогрессирование почечной недостаточности [63, 66].

Но как это ни парадоксально, у пациентов с ТХБП наблюдается и повышенная склонность к кровотечениям (4% случаев послеоперационных кровотечений после трансплантации по сравнению с 1% в общей хирургии) [67], что потенциально связано с глубокими про- и антикоагулянтными изменениями у пациентов с ХБП.

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Для успеха профилактики тромботических осложнений при ТП крайне важно быстрое выявление проблем, поскольку варианты лечения ограничены мероприятиями неотложной хирургии и попытками тромбэктомии. Профилактическая антитромботическая терапия в периоперационном периоде ТП представляется оправданной, хотя установленных протоколов не существует [68]. Основные общие рекомендации по профилактике тромбоза касаются только венозной тромбозной и не касаются конкретных проблем тромбоза в местах хирургического вмешательства [69]. В руководстве Европейской ассоциации урологов не рекомендуется вводить для профилактики нефракционированный или низкомолекулярный гепарин реципиентам, которым выполняются трансплантации от живого донора при низком уровне риска [70].

Пациенты с поздними стадиями ХБП имеют хрупкий баланс между риском тромбозов и кровотечениями, и при необходимости проведения антикоагулянтной терапии возникает ряд трудностей. Из-за изменений в системе гемостаза и множества сопутствующих факторов пациенты с ХБП/ТХБП часто не включаются в клинические испытания, изучающие эффект антикоагулянтной терапии [71, 72]. Поэтому не существует доказательств эффективности и безопасности антикоагулянтов, отсутствует шкала тромбозов и геморрагического риска, адекватно определяющая индивидуальный риск. На соотношение рисков влияют многочисленные переменные, характерные для этих пациентов, включая фармакокинетические и фармакодинамические особенности, связанные с нарушением функции почек [63].

В результате достоверных данных для формулирования научно обоснованных рекомендаций относительно периоперационной антитромботической терапии практически нет [73]. В разных медицинских центрах применяется спектр собственных протоколов периоперационной антитромботической терапии и послеоперационной тромбопрофилактики [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительные достижения в области хирургической техники, периоперационного ведения реципиентов донорских органов, разработки режимов иммуносупрессивной терапии привели к значительному улучшению результатов ТП и выживаемости пациентов. Несмотря на это, опасные для трансплантата и реципиента сосудистые осложнения все еще остаются серьезной проблемой. Анализируя причины развития этих осложнений, можно выделить 3 направления, требующих особого внимания: исходные данные или параметры донорского органа, факторы риска, связанные с реципиентом почечного трансплантата, и сложность самого оперативного вмешательства, что определяет значимость их профилактики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gómez Dos Santos V, Hevia Palacios V, Galeano Álvarez C, Olavarria Delgado A, Díez Nicolás V, Jiménez Alvaro S et al. Renal allograft transplant vascular complications. Diagnostic and treatment. *Arch Esp Urol*. 2021; 74 (10): 1013–1028.
2. Mayhew M, Solomon R, LaGuardia H, Shaw K, Arenas J, Hranjec T. Vascular Complications in Renal Transplantation: Surgical Salvage of Renal Artery Dissection. *Transplant Direct*. 2022; 8 (6): e1340.

3. Verloh N, Doppler M, Hagar MT, Kulka C, von Krüchten R, Neubauer J et al. Interventional Management of Vascular Complications after Renal Transplantation. *Rofo*. 2023; 195 (6): 495–504.
4. Aktas S, Boyvat F, Sevmis S, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Analysis of vascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43 (2): 557–561.
5. Tavakkoli M, Zafarghandi RM, Taghavi R, Ghoreifi A, Zafarghandi MM. Immediate Vascular Complications After Kidney Transplant: Experience from 2100 Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15 (5): 504–508.
6. Zhang J, Xue W, Tian P, Zheng J, Ding C, Li Y et al. Diagnostic and therapeutic strategies for vascular complications after renal transplantation: a single-center experience in 2,304 renal transplantations. *Front Transplant*. 2023; 2: 1150331.
7. Sugi MD, Joshi G, Maddu KK, Dahiya N, Menias CO, Menias. Imaging of Renal Transplant Complications throughout the Life of the Allograft: Comprehensive Multimodality Review. *Radiographics*. 2019; 39 (5): 1327–1355.
8. Srivastava A, Kumar J, Sharma S, Abhishek, Ansari MS, Kapoor R. Vascular complication in live related renal transplant: An experience of 1945 cases. *Indian J Urol*. 2013; 29 (1): 42–47.
9. Dimitroulis D, Bokos J, Zavos G, Nikiteas N, Karidis NP, Katsaronis P, Kostakis A. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplant Proc*. 2009; 41 (5): 1609–1614.
10. Granata A, Clementi S, Londrino F, Romano G, Veroux M, Fiorini F, Fatuzzo P. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. *J Ultrasound*. 2014; 18 (2): 101–107.
11. Нуриахметов РР, Загитов АР, Пантелеев ВС, Мусин ИР, Биганяков ИИ, Мухаметова РР и др. Сосудистые осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации почки. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2022; 17 (2): 54–60. Nuriakhmetov RR, Zagitov AR, Panteleev VS, Musin IR, Biganyakov II, Mukhametova RR et al. Vascular complications of the early postoperative period in patients after kidney transplantation. *Bashkortostan Medical Journal*. 2022; 17 (2): 54–60. (In Russ.).
12. Rajan DK, Stavropoulos SW, Shlansky-Goldberg RD. Management of transplant renal artery stenosis. *Semin Intervent Radiol*. 2004; 21 (4): 259–269.
13. Antonopoulos IM, Yamaçake KG, Oliveira LM, Pivozan AC, Kanashiro H, Nahas WC. Revascularization of living-donor kidney transplant with multiple arteries: long-term outcomes using the inferior epigastric artery. *Urology*. 2014; 84 (4): 955–959.
14. Klepanec A, Balazs T, Bazik R, Madaric J, Zilinska Z, Vulev I. Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of acute transplant renal artery thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2014; 28 (5): 1314e11–4.
15. Harraz AM, Shokeir AA, Soliman SA, Osman Y, El-Hefnawy AS, Zahran MH et al. Salvage of grafts with vascular thrombosis during live donor renal allotransplantation: a critical analysis of successful outcome. *Int J Urol*. 2014; 21 (10): 999–1004.
16. Ayvazoglu Soy EH, Akdur A, Kirnap M, Boyvat F, Moray G, Haberal M. Vascular Complications After Renal Transplant: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15 (Suppl 1): 79–83.
17. Cambou L, Millet C, Terrier N, Malvezzi P, Timsit MO, Anglicheau D et al. Management and Outcome After Early Renal Transplant Vein Thrombosis: A French Multicentre Observational Study of Real-Life Practice Over 24 Years. *Transpl Int*. 2023; 36: 10556.
18. Carolan C, Tingle SJ, Thompson ER, Sen G, Wilson CH. Comparing outcomes in right versus left kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2021; 35 (11): e14475.
19. Kulkarni S, Wei G, Jiang W, Lopez LA, Parikh CR, Hall IE. Outcomes From Right Versus Left Deceased-Donor Kidney Transplants: A US National Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75 (5): 725–735.
20. Natour AK, Ahmed S, Kim DY, Malinzak L, Rteil A, Kabbani L. Risk of Ipsilateral Deep Vein Thrombosis After Kidney Transplantation: A Retrospective Study. *Cureus*. 2022; 14 (4): e24482.
21. Di Cocco P, Kandilis A, Rajagopal P, Herbert P, Hassen Y, Hakim N. Surgical Stapler for Right Renal Vein Elongation Using the Inferior Vena Cava in Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016; 14 (5): 564–566.
22. Tekin S, Erok B, Win NN, Agolli E, Uçak A, Akyol H et al. A successful kidney transplantation in case of completely occluded inferior vena cava and iliac veins: a case of inherited antithrombin deficiency. *Revista de Nefrologia, Dialisis y Trasplante*. 2021; 41 (4): 304–310.
23. Santos JE, Gaspar A, Querido S, Jorge C, Weigert A, Gabriel HM et al. Unexpected success in early post-transplantation renal vein thrombosis: A case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud*. 2021; 9: 19–25.
24. Fathi T, Samhan M, Gawish A, Donia F, Al-Mousawi M. Renal allograft venous thrombosis is salvageable. *Transplant Proc*. 2007; 39 (4): 1120–1121.
25. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kirnap M, Özçelik Ü, Yarbuğ Karakayali F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2016; 14 (6): 587–595.
26. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial*. 2005; 18 (6): 505–510.
27. Lerman M, Mulloy M, Gooden C, Khan S, Khalil A, Patel L, Zhou XJ. Post transplant renal vein thrombosis, with successful thrombectomy and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 61: 291–293.
28. Ponticelli C, Moia M, Montagnino G. Renal allograft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (5): 1388–1393.
29. Kadoya Y, Zen K, Matoba S. Endovascular treatment of transplant renal artery stenosis based on hemodynamic assessment using a pressure wire: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18 (1): 172.
30. Baird DP, Williams J, Petrie MC, Smith JR. Transplant Renal Artery Stenosis. *Kidney Int Rep*. 2020; 5 (12): 2399–2402.

31. Li H, Shao G, Zhao Y, Zhong H. The value of inflow inversion recovery MRI for the diagnosis of transplant renal artery stenosis: comparison with digital subtraction angiography. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022; 53 (7).
32. Qi R, Qi G, Zhu D, Wang J. Diagnosis and Treatment of Early Transplant Renal Artery Stenosis: Experience From a Center in Eastern China. *Transplant Proc*. 2020; 52 (1): 179–185.
33. Bruno S, Remuzzi G, Ruggerenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (1): 134–141.
34. Ngo AT, Markar SR, De Lijster MS, Duncan N, Taube D, Hamady MS. A Systematic Review of Outcomes Following Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting in the Treatment of Transplant Renal Artery Stenosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38 (6): 1573–1588.
35. Hinojosa-Gonzalez DE, Salgado-Garza G, Torres-Martinez M, Villegas-De Leon SU, Bueno-Gutierrez LC, Herrera-Carrillo FE et al. Endovascular Treatment of Transplant Renal Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovasc Ther*. 2022; 29 (2): 294–306.
36. Van den Berg TAJ, Minnee RC, Lisman T, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, van de Wetering J, Bakker SJL, Pol RA. Perioperative antithrombotic therapy does not increase the incidence of early postoperative thromboembolic complications and bleeding in kidney transplantation – a retrospective study. *Transpl Int*. 2019; 32 (4): 418–430.
37. Panwar P, Bansal D, Maheshwari R, Chaturvedi S, Desai P, Kumar A. Management of donor kidneys with double renal arteries with significant luminal discrepancy: A retrospective cohort study. *Indian J Urol*. 2020; 36 (3): 200–204.
38. Scheuermann U, Rademacher S, Wagner T, Lederer A, Hau HM, Seehofer D, Sucher R. Influence of Multiple Donor Renal Arteries on the Outcome and Graft Survival in Deceased Donor Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2021; 10 (19): 4395.
39. Yamanaga S, Rosario A, Fernandez D, Kobayashi T, Tavakol M, Stock PG, Kang SM. Inferior long-term graft survival after end-to-side reconstruction for two renal arteries in living donor renal transplantation. *PLoS One*. 2018; 13 (7): e0199629.
40. Popov Z, Stankov O, Stavridis S, Saidi S, Ivanovski O, Spasovski G et al. Management of Multiple Renal Arteries and Unusual Venous Anatomy During Kidney Transplant: From a Simple Technical Problem to a Graft-Saving Procedure. *Exp Clin Transplant*. 2020; 18 (7): 763–770.
41. Garcia LE, Parra N, Gaynor JJ, Baker L, Guerra G, Ciano G. Clinical Outcomes Following Single vs. Multiple Vessel Living-Donor Kidney Transplantation: A Retrospective Comparison of 210 Patients. *Front Surg*. 2021; 8: 693021.
42. Mahajan AD, Patel ND, Singh Pal L, Bathe S, Darakh PP, Patil M. Retrospective Analysis of the Comparison Between Single Renal Artery Versus Multiple Renal Arteries in Living Donor Kidney Transplant: Does It Affect the Outcome? *Exp Clin Transplant*. 2021; 19 (1): 38–43.
43. Salehipour M, Salahi H, Jalaeian H, Bahador A, Nikkeghbalian S, Barzideh E et al. Vascular complications following 1500 consecutive living and cadaveric donor renal transplantations: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009; 20 (4): 570–572.
44. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB, Ghoneim MA. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol*. 2003; 169 (3): 859–862.
45. Fallani G, Maroni L, Bonatti C, Comai G, Buzzi M, Cuna V et al. Renal Vessel Extension With Cryopreserved Vascular Grafts: Overcoming Surgical Pitfalls in Living Donor Kidney Transplant. *Transpl Int*. 2023; 36: 11060.
46. Amézquita Y, Méndez C, Fernández A, Caldes S, Pascual J, Muriel A et al. Risk factors for early renal graft thrombosis: a case-controlled study in grafts from the same donor. *Transplant Proc*. 2008; 40 (9): 2891–2893.
47. McDonald RA, Smith JM, Stablein D, Harmon WE. Pre-transplant peritoneal dialysis and graft thrombosis following pediatric kidney transplantation: a NAPRTCS report. *Pediatr Transplant*. 2003; 7 (3): 204–208.
48. Fakhr Yasseri AM, Namdari F, Gooran S, Ahmadi A, Dehghani S, Asadi M et al. Living versus deceased kidney transplantation: Comparison of complications. *Urologia*. 2021; 88 (3): 185–189.
49. Zaghib S, Chakroun M, Saadi A, Boussaffa H, Bouzouita A, Derouiche A et al. Vascular Complications of Renal Transplantation: Risk Factors and Impact on Graft Survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022; 37 (Issue Suppl 3): gfac087.026.
50. Schaapherder AF, Kaisar M, Mumford L, Robb M, Johnson R, de Kok MJC et al. Donor characteristics and their impact on kidney transplantation outcomes: Results from two nationwide instrumental variable analyses based on outcomes of donor kidney pairs accepted for transplantation. *EClinicalMedicine*. 2022; 50: 101516.
51. Hammad E, Broering D, Shah Y, Nazmi A, Al Abassi A, Brockmann JG et al. Outcomes of Kidney Transplantation in Older Recipients. *Ann Transplant*. 2023; 28: e938692.
52. Yemini R, Rahamimov R, Ghinea R, Mor E. Long-Term Results of Kidney Transplantation in the Elderly: Comparison between Different Donor Settings. *J Clin Med*. 2021; 10 (22): 5308.
53. Tegzess E, Gomes Neto AW, Pol RA, de Boer SE, Peters-Sengers H, Sanders JF, Berger SP. Comparative survival of elderly renal transplant recipients with a living donor versus a deceased donor: A retrospective single center observational study. *Transpl Int*. 2021; 34 (12): 2746–2754.
54. Mehta J, Ndubueze O, Tatum D, Jeon H, Paramesh A, Killackey M, Vijay A. Kidney Transplant Outcomes in Recipients Over the Age of 70. *Cureus*. 2023; 15 (1): e34021.
55. Artilles A, Domínguez A, Subiela JD, Boissier R, Campi R, Prudhomme T et al. Kidney Transplant Outcomes in Elderly Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2023; 51: 13–25.

56. *Alsharidah AS*. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. *Blood Res*. 2022; 57 (2): 101–105.
57. *Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C*. Cardiovascular Risk after Kidney Transplantation: Causes and Current Approaches to a Relevant Burden. *J Pers Med*. 2022; 12 (8): 1200.
58. *Schold JD, Augustine JJ, Huml AM, Fatica R, Nurko S, Wee A, Poggio ED*. Effects of body mass index on kidney transplant outcomes are significantly modified by patient characteristics. *Am J Transplant*. 2021; 21 (2): 751–765.
59. *Azegami T, Kounoue N, Sofue T, Yazawa M, Tsujita M, Masutani K et al*. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023; 45 (1): 2169618.
60. *Che X, Yang X, Yan J, Yuan Y, Ma Q, Ying L et al*. Effects of pretransplant peritoneal vs hemodialysis modality on outcome of first kidney transplantation from donors after cardiac death. *BMC Nephrol*. 2018; 19 (1): 235.
61. *Lin HT, Liu FC, Lin JR, Pang ST, Yu HP*. Impact of the pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcomes: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2018; 8 (6): e020558.
62. *Thiessen L, MacDonell S, Wall C, Jacob P, Shoker A, Moser MAJ*. Transplant renal vein thrombosis in a recipient with aberrant venous anatomy. *CEN Case Rep*. 2018; 7 (2): 264–267.
63. *Aursulesei V, Costache II*. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019; 42 (8): 774–782.
64. *Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, de Gaetano G*. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet*. 1982; 2 (8306): 1013–1015.
65. *Oe Y, Sato E, Sato H, Miyazaki M, Ito S, Takahashi N*. Uremic toxins alter coagulation and fibrinolysis-related genes expression in human endothelial cells. *Thromb Res*. 2020; 186: 75–77.
66. *Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH*. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (13): 1452–1464.
67. *Chahal R, Alexander M, Yee K, Jun CMK, Dagher JG, Ismail H et al*. Impact of a risk-stratified thromboprophylaxis protocol on the incidence of postoperative venous thromboembolism and bleeding. *Anaesthesia*. 2020; 75 (8): 1028–1038.
68. *Van den Berg TAJ, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Lisman T, Moers C, Bakker SJL, Pol RA*. Pathophysiological Changes in the Hemostatic System and Antithrombotic Management in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2023; 107 (6): 1248–1257.
69. *Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA et al*. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019; 3 (23): 3898–3944.
70. *Breda A, Budde K, Figueiredo A, Lledó García E, Olsburgh J, Regele H et al*. EAU Guidelines on Renal Transplantation (European Association of Urology). 2022. 56 s.
71. *D'Apolito M, Du X, Pisanelli D, Pettoello-Mantovani M, Campanozzi A, Giacco F et al*. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis*. 2015; 239 (2): 393–400.
72. *Baaten CCFMJ, Schröer JR, Floege J, Marx N, Jankowski J, Berger M, Noels H*. Platelet Abnormalities in CKD and Their Implications for Antiplatelet Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17 (1): 155–170.
73. *Surianarayanan V, Hoather TJ, Tingle SJ, Thompson ER, Hanley J, Wilson CH*. Interventions for preventing thrombosis in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 3 (3): CD011557.

Статья поступила в редакцию 13.08.2024 г.
The article was submitted to the journal on 13.08.2024

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНЫМИ СТЕНОЗАМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТУЛИЕВОГО ЛАЗЕРА, БАЛЛОННОЙ ДИЛАТАЦИИ, КРИОАБЛЯЦИИ, СТЕНТИРОВАНИЯ

М.Т. Беков¹, И.В. Пашков¹, К.С. Смирнов¹, Я.С. Якунин¹, Е.Ф. Шигаев¹, А.З. Гулуев¹, Т.С. Крюкова¹, О.М. Цирульников^{1, 2}, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

Бронхиальным стенозом (БС) является стойкое, не зависящее от акта дыхания сужение просвета бронха, преимущественно за счет рубцовой и/или грануляционной ткани. Бронхиальные стенозы, возникающие после трансплантации легких, имеют тенденцию к рецидивирующему течению, что обуславливает большую частоту госпитализаций в сравнении с группой пациентов без данного осложнения. Малоинвазивное эндоскопическое восстановление просвета бронхов является общепризнанным методом лечения пациентов с БС. В данной статье продемонстрирован опыт применения комбинированной методики восстановления просвета и профилактики рецидива стенозов с использованием тулиевого лазера, баллонной дилатации, криоабляции, а также стентирования (далее – комбинированная методика).

Ключевые слова: трансплантация легких, бронхиальные осложнения, бронхиальные стенозы, тулиевый лазер, баллонная дилатация, криоабляция, стентирование бронхов.

APPLICATION OF COMBINED ENDOSCOPIC TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL STENOSIS AFTER LUNG TRANSPLANTATION USING THULIUM LASER, BALLOON DILATION, CRYOABLATION, AND AIRWAY STENTING

M.T. Bekov¹, I.V. Pashkov¹, K.S. Smirnov¹, Ya.S. Yakunin¹, E.F. Shigaev¹, A.Z. Guluev¹, T.S. Kryukova¹, O.M. Tsiulnikov^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Bronchial stenosis (BS) is a persistent, breathing-independent narrowing of the bronchial lumen, primarily brought on by scar and/or granulation tissue. BS occurring after lung transplantation tend to be recurrent, resulting in a higher frequency of hospitalizations compared to the group of patients without this complication. Minimally invasive endoscopic repair of the bronchial lumen is a generally recognized treatment for BS. This article demonstrates the experience of using a combined technique for restoring the lumen and preventing recurrent stenosis using thulium laser, balloon dilation, cryoablation, and stenting (hereinafter referred to as the combined technique).

Keywords: lung transplantation, airway complications, bronchial stenosis, thulium laser, endoscopic balloon dilation, cryoablation, airway stenting.

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальные стенозы являются одним из самых распространенных бронхиальных осложнений после трансплантации легких [1–3]. Как правило, средние сроки возникновения бронхиальных стенозов составляют от 3 до 6 месяцев после трансплантации [4]. Среди основных методик эндоскопического восстановления просвета бронхов и профилактики рецидива принято выделять баллонную дилатацию, бужирование бронхов ригидным инструментарием, аргонплазменную коагуляцию, использование лазера, криоабляцию, стентирование [5, 6]. При этом баллонная дилатация, бужирование, аргонплазменная коагуляция и использование лазера относят к методикам с незамедлительным эффектом от процедуры, в то время как криоабляция обладает отсроченным эффектом [7, 8]. Стентирование бронхов является методом профилактики рецидива бронхиальных стенозов. Однако несмотря на разнообразие способов эндоскопического восстановления просвета бронхов, а также использование стентирования с целью сохранения проходимости бронхов, БС остаются осложнением с частыми рецидивами, что, в свою очередь, увеличивает частоту госпитализаций и ухудшает качество жизни реципиентов легких. В данной статье приводится опыт применения комбинированной методики восстановления просвета и профилактики рецидива стенозов у реципиентов легких с использованием тулиевого лазера, баллонной дилатации, криоабляции, а также стентирования в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с сентября 2014 года по ноябрь 2024 года в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова было выполнено 119 трансплантаций легких.

Таблица 1

Классификация бронхиальных стенозов ISHLT ISHLT classification of bronchial stenoses

Стенозы	Локализация	a – зона анастомоза
		b – анастомоз + долевые/сегментарные бронхи
		c – только долевые/сегментарные бронхи
	Степень	1 – уменьшение диаметра до 25% диаметра анастомоза
		2 – уменьшение диаметра от 25% до 50% диаметра анастомоза
		3 – уменьшение диаметра от 50% до 100% диаметра анастомоза
		4 – полная обструкция

Основными методами диагностики бронхиальных стенозов после трансплантации являлись бронхоскопия, компьютерная томография органов грудной клетки, в более поздние сроки заподозрить наличие БС позволяют результаты спирометрии.

С целью классификации и определения степени бронхиальных стенозов использовалась классификация бронхиальных осложнений, предложенная международным обществом трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT) (табл. 1) [9].

Основными методами лечения БС реципиентов донорских легких, перенесших трансплантацию в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, являются: механическое бужирование и баллонная дилатация, аргонплазменная коагуляция и стентирование, однако в большинстве случаев достигался краткосрочный эффект, требующий проведения повторных вмешательств.

С 2020 года в качестве самостоятельного метода лечения бронхиальных стенозов стала использоваться криоабляция. Данная методика показала свою эффективность в коррекции БС, вызванных ростом грануляционных тканей [8].

С 2021 года с целью рассечения рубцовых тканей стал применяться тулиевый лазер. При реканализации рубцовых стенозов с помощью тулиевого лазера отмечался менее выраженный эффект карбонизации, а также более прецизионное воздействие в сравнении с аргонплазменной коагуляцией.

Основным критерием отбора пациентов для выполнения эндоскопического восстановления просвета бронхов с применением комбинированной методики являлось наличие бронхиальных стенозов 2–4-й степени, а также рецидивирующий характер течения БС, несмотря на применение различных методик реканализации бронхов в анамнезе.

Эндоскопические вмешательства с применением комбинации методов выполнялись в условиях операционной под общей анестезией. Предпочтение отдавалось использованию ригидной интубации с высокочастотной ИВЛ. После интубации трахеи производился осмотр состояния трахеобронхиального дерева.

Первым этапом выполнялось рассечение рубцовых тканей с использованием тулиевого лазера. Энергия импульса выставлялась на минимальных параметрах – 0,025 Дж, а частота – 240 Гц. При необходимости увеличить интенсивность воздействия в первую очередь увеличивали частоту излучения, а не энергию. С целью снижения эффекта карбонизации тканей с помощью катетера выполнялась постоянная ирригация и аспирация 0,9% раствора натрия хлорида (рис. 1).

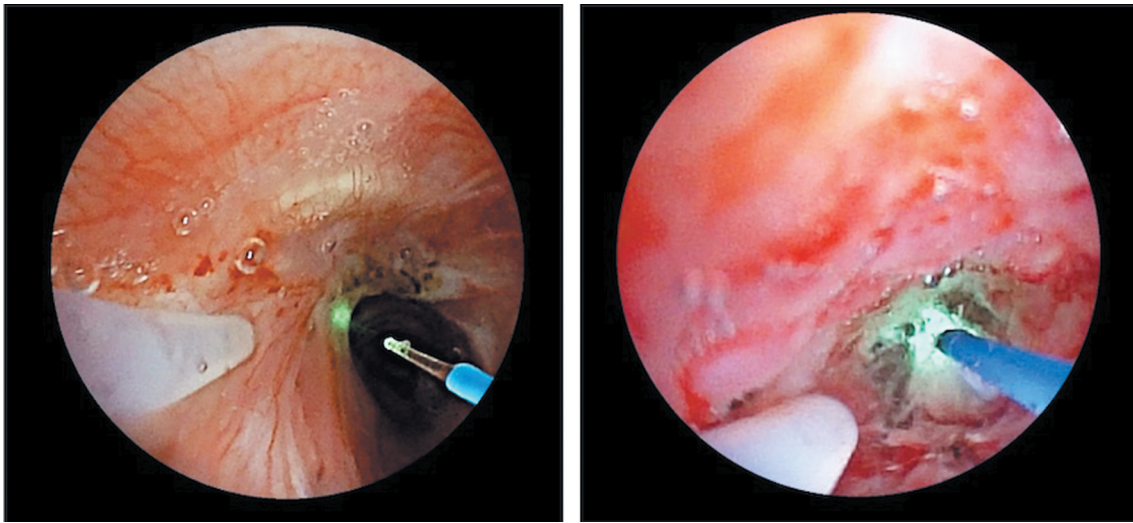


Рис. 1. Этап вапоризации с ирригацией 0,9% раствора натрия хлорида

Fig. 1. Stage of vaporization with irrigation with sodium chloride 0.9%

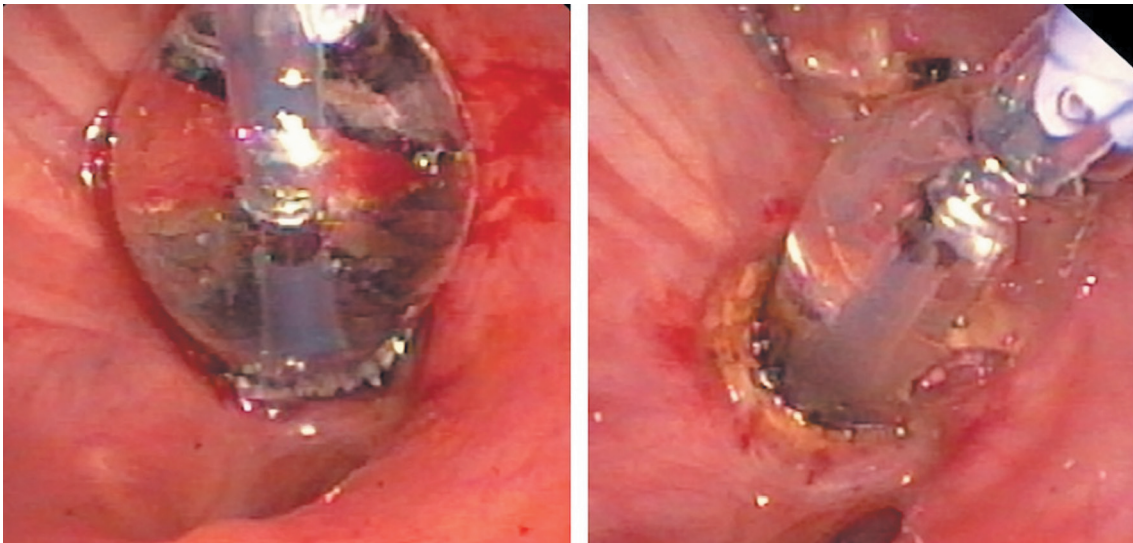


Рис. 2. Этап баллонной бронхопластики

Fig. 2. Balloon bronchoplasty stage

После рассечения рубца следующим этапом выполнялась баллонная дилатация с применением трехшаговых баллонов с шагом в 1 мм различных диаметров (6–7–8 мм, 8–9–10 мм, 10–11–12 мм, 12–13,5–15 мм). Давление внутри баллона создавалось с помощью специального нагнетателя (рис. 2).

С целью профилактики рецидива выполнялась криотерапия зоны сужения. Криозонд располагался контактно со слизистой оболочкой бронха в области стеноза. Затем выполнялись сеансы «заморозки–оттаивания» по 30–45 секунд. Оттаивание тканей прекращалось до момента отхождения криозонда от слизистой. Суммарно проводили 3 цикла воздействия в одной зоне. Затем криозонд перемещался на 5–6 мм

от зоны воздействия, и повторялись сеансы криотерапии до полной обработки зоны стеноза (рис. 3).

При нарушении каркасной функции бронхов выполнялось стентирование саморасширяющимся нитиновым покрытым стентом (рис. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комбинированная методика восстановления провета бронхов применялась у 7 реципиентов легких с бронхиальными стенозами. У 2 (28,58%) пациентов был диагностирован стеноз промежуточного бронха, в то время как у 5 (71,42%) – мультифокальный стеноз. Среднее количество попыток эндоскопической реканализации бронхиальных стенозов до приме-

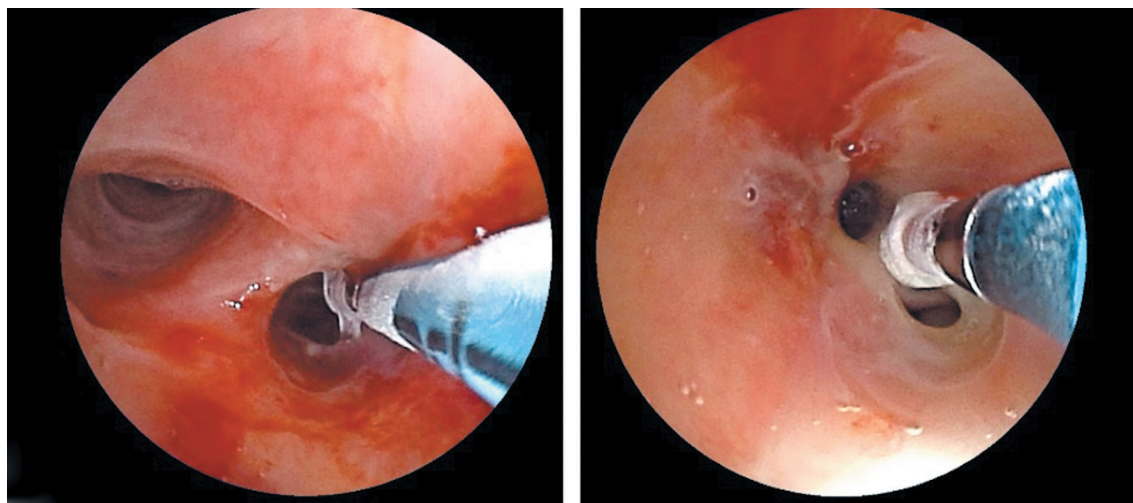


Рис. 3. Этап криотерапии

Fig. 3. Cryotherapy stage

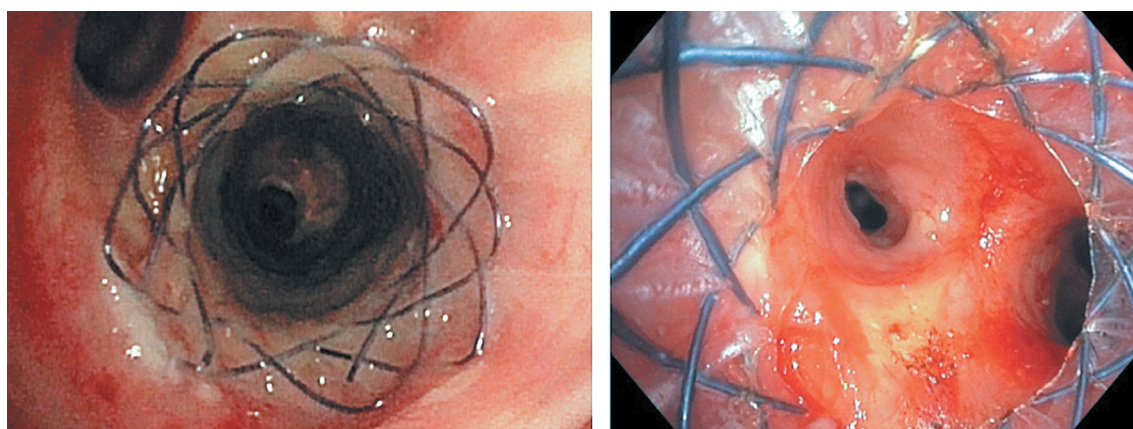


Рис. 4. Этап стентирования бронхиальных стенозов

Fig. 4. Bronchial stenting stage

нения комбинированной методики составляло $5,8 \pm 1,5$ вмешательства на одного пациента.

Всего было выполнено 19 оперативных вмешательств с применением комбинированной методики (2,71 вмешательства на одного пациента) по поводу 34 случаев стенозов. Основная характеристика бронхиальных стенозов в данной группе пациентов представлена в табл. 2 и на рис. 5–7.

Таблица 2

Количество оперативных вмешательств согласно классификации стенозов ISHLT

Number of surgical interventions according to ISHLT stenosis classification

Виды стенозов	Количество операций
Центральные	7
Дистальные	11
Сочетанные	1

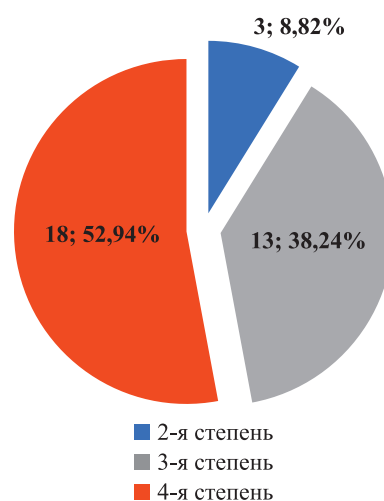


Рис. 5. Степень бронхиальных стенозов согласно классификации ISHLT

Fig. 5. Extent of bronchial stenosis according to ISHLT classification

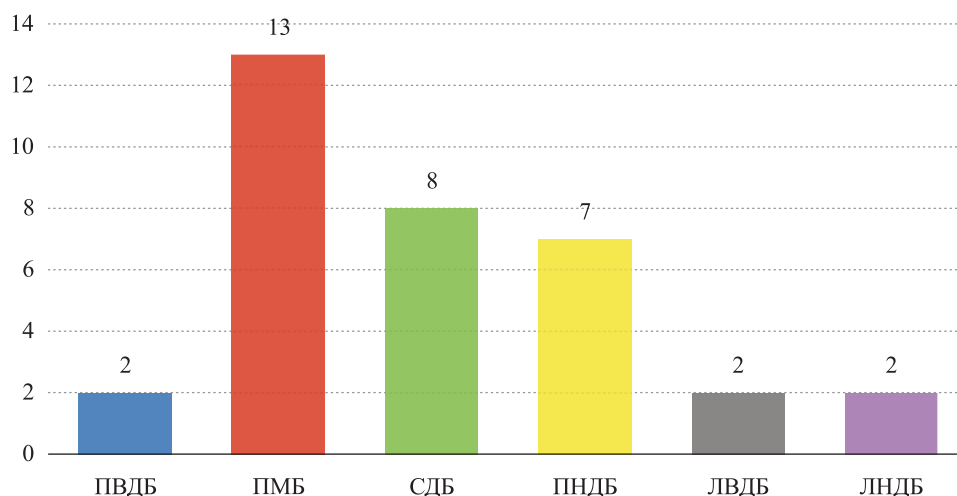


Рис. 6. Локализация бронхиальных стенозов, по поводу которых выполнялась реканализация с применением комбинированной методики. ПВДБ – правый верхнедолевой бронх; ПМБ – промежуточный бронх; СДБ – среднедолевой бронх; ПНДБ – правый нижнедолевой бронх; ЛВДБ – левый верхнедолевой бронх; ЛНДБ – левый нижнедолевой бронх

Fig. 6. Location of bronchial stenosis for which recanalization was performed using a combined technique. RULB – right upper lobe bronchus; IB – intermediate bronchus; MLB – middle lobe bronchus; RLLB – right lower lobe bronchus; LULB – left upper lobe bronchus; LLLB – left lower lobe bronchus

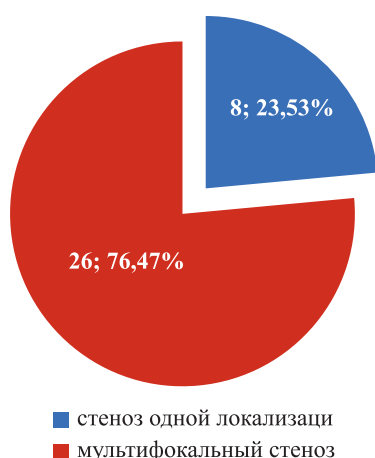


Рис. 7. Распространенность бронхиальных стенозов

Fig. 7. Prevalence of bronchial stenosis

Повторные оперативные вмешательства у реципиентов легких с бронхиальными стенозами, которым была выполнена эндоскопическая реканализация с применением комбинированной методики, были связаны с развитием следующих осложнений: повторное сужение просвета по проксимальному или дистальному краю нитинолового стента (5 случаев, 14,7%), миграция стента при выполнении диагностической бронхоскопии (у 1 пациента, 2,9%). Случаев возникновения кровотечения и разрыва стенки бронха в исследуемой группе отмечено не было.

В случае отсутствия рецидива бронхиального стеноза на протяжении не менее 1 года с момента стентирования выполнялась экстракция стента.

Стойкой ремиссии с безрецидивным сроком более 1 года удалось достигнуть у 6 реципиентов донорских легких (85,71%).

ВЫВОДЫ

Несмотря на совершенствование хирургической техники выполнения трансплантации легких, тактики послеоперационного ведения реципиентов, методик малоинвазивных эндоскопических вмешательств, сохраняется высокая частота рецидивов бронхиальных стенозов у реципиентов легких, что требует разработки новых подходов к эндоскопическому лечению данной группы пациентов.

Применение комбинированной методики восстановления просвета и профилактики рецидива стенозов с использованием тулиевого лазера, баллонной дилатации, криоабляции, а также стентирования у реципиентов легких показало свою эффективность при отсутствии значимых осложнений, таких как кровотечение, разрыв стенки бронха.

Случаи рецидива бронхиальных стенозов при применении комбинированной методики были обусловлены сужением просвета по проксимальному и дистальному краям нитинолового стента. При возникновении рецидива выполнялось повторное оперативное вмешательство с использованием тулиевого лазера, баллонной дилатации и криоабляции. Согласно ряду публикаций, снижения частоты рецидивов при стентировании возможно добиться, используя силиконовые стенты Дюмона [10–12]. Однако конструктивные особенности силиконовых стентов

(средняя толщина стенки стента, равная 1 мм; наличие на наружной поверхности выступов, предотвращающих миграцию) сужают просвет бронха, что препятствует использованию стентов Дюмона при выполнении стентирования долевых и сегментарных бронхов. Возможно, использование альтернативных материалов изготовления стентов (биodeградируемые материалы, использование технологии 3D-печати), а также стентов с лекарственным покрытием способно снизить частоту рецидивов при лечении бронхиальных стенозов [13–15].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6 (1): 79–93. doi: 10.1513/pats.200808-094GO.
2. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2015; 25 (1): 55–75. doi: 10.1016/j.thor-surg.2014.09.008.
3. Faccioli E, Dell'Amore A, Ferrigno P, Schiavon M, Mammanna M, Terzi S, Rea F. Surgical management of post-transplant bronchial stenoses: a single-center experience. *Surg Today*. 2022 Mar; 52 (3): 449–457. doi: 10.1007/s00595-021-02360-z.
4. Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ, Channick CL, Santacruz JF, Mehta AC, Nathan SD. The diagnosis and management of airway complications following lung transplantation. *Chest*. 2017; 152 (3): 627–638. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.021.
5. Пашков ИВ, Беков МТ, Гомье СВ. Бронхиальные осложнения после трансплантации легких. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (1): 140–149. Pashkov IV, Bekov MT, Gautier SV. Bronchial complications after lung transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (1): 140–149. doi: 10.15825/1995-1191-2021-1-140-149.
6. Симонова МС, Русаков МА, Паршин ВД. Бронхиальные осложнения после трансплантации легких. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; 7: 77–83. Simonova MS, Rusakov MA, Parshin VD. Airway complications after lung transplantation. *Pirogov Russian Journal of Surgery Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2021; 7: 77–83. doi: 10.17116/hirurgia202107177.
7. Беков МТ, Пашков ИВ, Латыпов РА, Олешкевич ДО, Смирнов КС, Якунин ЯС и др. Применение тулиевого лазера в интервенционной бронхоскопии у реципиентов легких. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 41–45. Bekov MT, Pashkov IV, Latypov RA, Oleshkevich DO, Smirnov KS, Yakunin YaS et al. Thulium fiber laser use in interventional bronchoscopy in lung recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 41–45. doi: 10.15825/1995-1191-2023-4-41-45.
8. Беков МТ, Пашков ИВ, Можейко НП, Латыпов РА, Олешкевич ДО, Смирнов КС и др. Использование криотехнологий в трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 31–37. Bekov MT, Pashkov IV, Mozheiko NP, Latypov RA, Oleshkevich DO, Smirnov KS et al. Cryotechnology in lung and heart-lung transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 31–37. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-31-37.
9. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Buddev M, Bermudez CA et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (5): 548–563. doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1309.
10. Гасанов АМ. Диагностическая и оперативная эндоскопия при трансплантации легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2023; 35. Gasanov AM. Diagnosticheskaya i operativnaya endoskopiya pri transplantacii legkih. [Dissertation]. M., 2023; 35.
11. Sundset A, Lund MB, Hansen G, Bjørtuft Ø, Kongerud J, Geiran OR. Airway complications after lung transplantation: long-term outcome of silicone stenting. *Respiration*. 2012; 83 (3): 245–252. doi: 10.1159/000334905.
12. Guibert N, Saka H, Dutau H. Airway stenting: Technological advancements and its role in interventional pulmonology. *Respirology*. 2020; 25 (9): 953–962. doi: 10.1111/resp.13801.
13. Van Pel R, Gan T, Klooster K, Daniels JM, Ruigrok D, Hellemons M, Slebos D. Lung Transplant Airway Complications Treated with Biodegradable Stents; A Multi-Center Experience. *J Heart Lung Transplant*. 2023; 42 (4): S531. doi: 10.1016/j.healun.2023.02.1453.
14. Беков МТ, Пашков ИВ, Смирнов КС, Якунин ЯС, Шилкин ДН, Чащин ИС и др. Изготовление стента с лекарственным покрытием эверолимусом из термопластического полиуретана и полилактида с применением технологии 3D-печати. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (1): 47–54. Bekov MT, Pashkov IV, Smirnov KS, Yakunin YaS, Shilkin DN, Chashchin IS et al. Fabrication of a 3D printed everolimus-eluting stent made of thermoplastic polyurethane and polylactide. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (1): 47–54. doi: 10.15825/1995-1191-2024-1-47-54.
15. Zhu GH, Ng AH, Venkatraman SS, Boey FY, Wee AL, Trasti SL, Yee Lim LH. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope*. 2011; 121 (10): 2234–2239. doi: 10.1002/lary.22175.

Статья поступила в редакцию 08.11.2024 г.

The article was submitted to the journal on 08.11.2024

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ

С.В. Попов^{1, 2, 6}, Р.Г. Гусейнов¹⁻³, К.В. Сивак^{1, 4}, В.В. Перепелица^{1, 2}, И.О. Шмидт¹, Н.С. Буненков^{1, 5}, Т.А. Леявина^{1, 7}

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

² ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Россия, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В работе приведен результат изучения источников и обобщение информации о неблагоприятных эффектах иммуносупрессивной терапии, которые играют важную роль в полноценном функционировании трансплантата. В статье показана важность динамического влияния иммуносупрессивной терапии на функционирование трансплантата, необходимость разумного подбора режима и дозировки конкретного лекарственного средства или их комбинации для минимизации неблагоприятных эффектов.

Ключевые слова: иммуносупрессия, иммунодепрессанты, трансплантация почки, нефротоксические побочные эффекты.

ADVERSE EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER KIDNEY TRANSPLANT

S.V. Popov^{1, 2, 6}, R.G. Guseinov¹⁻³, K.V. Sivak^{1, 4}, V.V. Perepelitsa^{1, 2}, I.O. Schmidt¹, N.S. Bunenkov^{1, 5}, T.A. Lelyavina^{1, 7}

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

² St. Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

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

⁴ Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

This paper reviews the sources and generality of knowledge regarding the adverse effects of immunosuppressive therapy, which play an important role in the full functioning of a transplant. The article regarding the importance of the dynamic impact of immunosuppressant medications on transplant function and the need for reasonable regimen and dosage selection of individual drugs or their combination to minimize adverse effects.

Keywords: immunosuppression, immunosuppressive agents, kidney transplantation, nephrotoxic side effects.

Для корреспонденции: Леявина Татьяна Александровна. Адрес: 198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Декабристов, д. 6. Тел. (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Corresponding author: Tatiana Lelyavina. Address: 6, Dekabristov str., Strelna, 198515, St. Petersburg, Russian Federation. Phone: (981) 9089018. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Болезни почек поражали людей с незапамятных времен, но только в последние четыре десятилетия фактическое состояние заболеваемости было задокументировано и определено как глобальная проблема здравоохранения [1]. Хроническая болезнь почек (ХБП) – важная проблема общественного здравоохранения, которая ложится существенным бременем на пациентов, их семьи и системы здравоохранения [2]. Трансплантация почки является предпочтительным методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности. Совершенствование хирургических методов и иммунотерапии изменило сферу трансплантации почек. Выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию почки, составляет 95 и 90% соответственно в течение одного года и 5 лет [3]. Трансплантация почки обеспечивает более высокую выживаемость по сравнению с диализом, но не полностью корректирует качество жизни. Общий риск смерти у реципиентов трансплантата по меньшей мере в три раза выше, чем у населения в целом, и у реципиентов трансплантата значительно снижено качество жизни даже по сравнению с пациентами с другими хроническими заболеваниями. Такие стратегии, как оптимизация подбора, перекрестного сопоставления и хирургических методов, улучшение периоперационного ухода, эффективная противовирусная, противогрибковая и антибактериальная терапия и постоянная иммуносупрессия, привели к улучшению результатов лечения пациентов и повышению сохранности аллотрансплантата за последние десятилетия.

Первая успешная пересадка почки выполнена в 1954 г. Joseph Murray между двумя генетически идентичными близнецами. Спустя десятилетия пересадка почки стала стандартом лечения больных с почечной недостаточностью. Поддержание сохранности трансплантата требует иммуносупрессивной терапии или иммунной толерантности у генетически различных индивидов. До настоящего времени понимание иммунологических принципов является кардинальным в успешном лечении пациентов, перенесших пересадку почки [4].

После перенесенной трансплантации в организме реципиента возникает целый каскад иммунных реакций неспецифического (фагоцитоз и высвобождение цитокинов) и специфического типа (обеспечиваемые Т-клеточным и В-гуморальным звеньями иммунитета). Антиген-специфический ответ активируется огромным количеством потенциально чужеродных антигенов донора, включая лейкоцитарные антигены человека (HLA) [5, 6] и систему АВ0. Важными в развитии повреждения трансплантата являются ишемия и реперфузия донорской почки, вызывающие повреждение эндотелия, образование свободных радикалов и индукцию апоптоза, что описано как ишемически-реперфузионное повреждение

(IRI – ischemia/reperfusion injury). Молекулы DAMP (damage-associated molecular patterns), высвобождающиеся из поврежденных клеток трансплантата, приводят к секреции противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, тип I интерферонов, хемокинов, интерлейкинов (IL-1 и IL-6) [7, 8].

Отторжение аллотрансплантата определяется как повреждение ткани, вызванное эффекторными механизмами аллоиммунного ответа, приводящее к ухудшению функции трансплантата. Существует два основных типа отторжения: Т-клеточное (или клеточное) отторжение и антителоопосредованное отторжение. Оба типа отторжения могут быть ранними или поздними, молниеносными или вялыми, изолированными или сопутствующими, и могут иметь общие патоморфологические черты на биопсии [9]. Биопсии аллотрансплантата почки оцениваются в соответствии с классификацией Banff, которая помогает клиницистам лечить различные патологии аллотрансплантата [10].

Во многом успех трансплантации почки обусловлен достижениями в области иммуносупрессивной терапии, используемой на индукционной и поддерживающей фазах, а также для лечения острого отторжения [4]. В зарубежной и отечественной литературе представлено большое количество публикаций, свидетельствующих о наиболее частых и серьезных осложнениях продолжительной иммуносупрессивной терапии у реципиентов, таких как инфекционные заболевания [11], злокачественные новообразования, гипертоническая болезнь, лейко- и тромбоцитопения и др. Онкологические заболевания и инфекция представляются двумя наиболее опасными осложнениями иммуносупрессии и зачастую являются ключевыми исследовательскими приоритетами для пациентов и клиницистов [12]. До настоящего времени риски развития атипичных инфекций и раковых заболеваний остаются высокими [13]. Совокупная заболеваемость раком *de novo* (частота новых случаев рака) через 10 лет после трансплантации почки составляет около 40%, увеличиваясь до 60% через 20 лет. Риск смерти, связанной с онкологическими заболеваниями, у реципиентов почечного трансплантата в три раза выше, чем у пациентов с раком в общей популяции [14].

Инфекции также являются серьезной проблемой и основными причинами ранней смерти после трансплантации (в течение первых 12 месяцев после трансплантации), особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где профилактические методы лечения вирусных и бактериальных инфекций доступны не всем. Сроки, тяжесть и этиология инфекций у реципиентов зависят от состояния иммуносупрессии индивидуума [15]. До настоящего времени в доступной литературе не так много работ,

описывающих неблагоприятное влияние иммуносупрессии непосредственно на почки.

Целью нашей работы стало проведение изучения источников и суммирование информации о неблагоприятных эффектах иммуносупрессивной терапии, играющих важную роль в полноценном функционировании трансплантата.

В настоящее время основными группами препаратов, используемых в иммуносупрессивной терапии больных, перенесших трансплантацию почки, являются ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А и такролимус), микофенолаты, ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR), кортикостероидные препараты, азатиоприн, биотехнологические препараты поликлональных и моноклональных антител [4, 16–19].

Протоколы иммуносупрессивной терапии существенно различаются в ближайшем и отдаленном периоде после трансплантации. Существуют различные протоколы стартовой и поддерживающей иммуносупрессии, варьируемые по количеству используемых препаратов (четырёх-, трёх- и двухкомпонентные) и их дозировке [20–23].

Анализ результатов шестимесячного рандомизированного исследования, проведенного в 47 европейских странах, показал, что современные схемы иммуносупрессии снижают частоту острого отторжения за счет сочетания основных иммунодепрессантов, таких как такролимус или циклоsporин, с дополнительными препаратами, такими как кортикостероиды, микофенолата мофетил (ММФ) или азатиоприн (зачастую обуславливающих неблагоприятные побочные эффекты) [24].

Глюкокортикостероиды (ГКС) в течение многих десятилетий были базисными препаратами в трансплантологии. Несмотря на обилие побочных эффектов, многие трансплантологические центры до настоящего времени настаивают на необходимости использования глюкокортикостероидов в терапии больных, особенно у беременных, хотя были сообщения о подавлении функции надпочечников у плода. Среди обилия широко известных побочных эффектов ГКС в данном сообщении акцентируем внимание на почечных эффектах. Среди таковых известны нарушения оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и РААС – артериальная гипертензия, развитие гипокалиемии, увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), задержка натрия и резистентность к диуретикам [25]. Преимуществом применения глюкокортикостероидов является то, что их применение не связано с ростом онкологических заболеваний. Большинство центров трансплантологии выступают за низкие поддерживающие дозы, так как было показано, что ранняя отмена ГКС была связана с повышенным риском потери трансплантата, особенно у сенситизированных больных [26].

Ингибиторы кальциневрина (CNI), включающие циклоsporин А и такролимус, представляют собой жирорастворимые небольшие молекулы грибкового происхождения (микотоксины), которые являются основой поддерживающей иммуносупрессии [27]. Препараты селективно ингибируют иммунный ответ, специфически воздействуя на Т-хелперные клетки, но не затрагивают другие типы клеток (не подавляют фагоцитарную активность нейтрофилов и функции костного мозга). Клетки-мишени ингибируются, но не погибают (следовательно, эффекты обратимы при прекращении лечения). Введение ингибиторов кальциневрина – циклоспорина А и позже такролимуса – в середине 1980-х годов значительно улучшило краткосрочную выживаемость почечного трансплантата за счет снижения частоты острого отторжения, но хроническая нефротоксичность была причиной снижения функции трансплантата [28]. Циклоsporин А и такролимус имеют сходства и различия в показателях токсичности. Но наиболее распространенной и неприятной проблемой при применении CNI является нефротоксичность [29]. Оба препарата (циклоsporин А и такролимус) являются нефротоксичными, вызывают гиперкалиемию, гиперурикемию, гипомагниемию и гипофосфатемию (вторичную по отношению к потере мочи), ацидоз почечных канальцев 4-го типа, резистентность к диуретикам.

В основе нефротоксичности CNI лежат как обратимые гемодинамические, так и необратимые структурные компоненты. Циклоsporин А вызывает тромботический микроангиопатический васкулит и внутрисочечную вазоконстрикцию. Обратимая вазоконстрикция вызвана прямым сосудистым воздействием и активацией ренин-ангиотензиновой системы, эндотелина, тромбоксана и симпатической нервной системы. Со временем возникает хроническое повреждение почек, характеризующееся афферентным артериальным гиалинозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, предположительно в результате длительной вазоконстрикции сосудов почек с ишемией и прямой канальцевой токсичностью. В меньшем количестве случаев CNI может вызывать тромботическую микроангиопатию (ТМА), ведущую к прямому повреждению и дисфункции эндотелиальных клеток [30]. Нефротоксичность CNI поражает все гистологические отделы пересаженной почки. Хотя это и не специфично для токсичности CNI, поражения включают медиальный артериоларный гиалиноз, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз и канальцевую микрокальцификацию, не связанную с другими причинами, такими как канальцевый некроз и гиперпаратиреоз. Артериолопатия, вызванная CNI, характеризуется узловатыми гиалиновыми отложениями в афферентных артериолах, достаточными, чтобы вызвать сужение просвета сосуда. Артериоларный гиалиноз почечных сосудов

является наиболее надежным диагностическим маркером нефротоксичности CNI. Подтверждение диагноза производится путем исключения других причин, таких как донорский гиалиноз (который может быть обнаружен на образце биопсии), сахарный диабет и гипертонический нефроз [4, 30].

Микофенолаты являются препаратами микофеноловой кислоты (MPA), ингибитора инозин-монофосфат-дегидрогеназы, и обеспечивают лимфоцит-специфическую иммуносупрессию. Микофенолата мофетил (MMF) и микофенолат натрия, покрытый энтеросолюбильной оболочкой (EC-MPS), являются важными компонентами иммуносупрессивных схем, которые связаны с некоторыми из наиболее успешных результатов трансплантации почки [31]. MMF на сегодняшний день (благодаря его эффективности и приемлемому количеству побочных эффектов) является наиболее часто используемым средством в трансплантологии и обычно используется в сочетании с CNI. Данная группа препаратов не обладает нефротоксичностью (как и азатиоприн), но обладает токсичностью для желудочно-кишечного тракта, угнетает функции костного мозга и увеличивает риск инфекций, особенно вирусной природы [32].

Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR), препараты сиролимус и эверолимус, подавляют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Хотя первоначально они использовались в схемах медикаментозного лечения с целью минимизации воздействия CNI с его известными побочными эффектами, ингибиторы mTOR были связаны со своим собственным набором токсичных свойств, которые препятствовали их широкому применению. В исследовании 2011 года не удалось продемонстрировать превосходство эверолимуса по сравнению с MPA (MMF) в группах с аналогичным воздействием такролимуса или циклоспорина А с точки зрения средней расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) через 12 месяцев после трансплантации [33]. Многие исследования с использованием ингибиторов mTOR вместо CNI выявили более высокий риск отторжения почечного трансплантата при переменном улучшении функций почек [34, 35]. Эверолимус в комбинации с ингибитором кальциневрина с пониженным воздействием (CNI) обладает сопоставимой эффективностью у реципиентов почечного трансплантата с низким и умеренным иммунологическим риском по сравнению со стандартной терапией микофеноловой кислотой (MPA) в комбинации со стандартной терапией с CNI [36]. Эверолимус в сочетании с CNI с пониженной экспозицией и низкими дозами стероидов является подходящим режимом для профилактики отторжения почечного трансплантата у большинства взрослых пациентов с иммунологическим риском от низкого до умеренного при индивидуальном ве-

дении [37]. Хотя ингибиторы mTOR по своей сути не нефротоксичны, они приводят к повреждению почечного трансплантата по нескольким механизмам. При использовании в сочетании со стандартной дозой циклоспорина А (и вероятно, такролимуса) сиролимус потенцирует нефротоксичность, вызванную CNI [36]. У пациентов с нарушением функции почек прием сиролимуса связан с выраженной, но потенциально обратимой протеинурией и ухудшением предсуществовавшей протеинурии. Сиролимус также может вызывать задержку восстановления после острого канальцевого некроза и может быть связан с повреждением подоцитов, очаговым сегментарным гломерулосклерозом. Наконец, сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии, и есть опасения, что более высокие дозы сиролимуса могут ингибировать рост эндотелиальных клеток. Интересно, что схемы лечения, основанные на сиролимусе, были связаны со снижением частоты злокачественных новообразований после трансплантации. Некоторые врачи считают сиролимус предпочтительным иммуносупрессивным средством у пациентов после трансплантации, у которых развивается злокачественное новообразование, из-за данных, свидетельствующих о том, что ингибиторы mTOR могут снижать риск злокачественных новообразований [37, 38]; однако большинство данных ограничено реципиентами почечного трансплантата с плоскоклеточным раком кожи. Таким образом, суммируя побочные эффекты mTOR для почек, необходимо отметить синергическую нефротоксичность при использовании совместно с CNI (кальциевые ингибиторы), замедленное восстановление после острого канальцевого некроза, протеинурию, гипокалиемию, гипертензию.

Биологические агенты в форме поликлональных антител и моноклональных антител (mAb) часто используются при трансплантации почки либо в качестве индукционной терапии, либо для лечения отторжения. Поликлональные антилимфоцитарные агенты получают путем иммунизации животных лимфоидными клетками тимуса человека, они связываются с многочисленными элементами на поверхности Т-лимфоцитов и индуцируют быструю лимфоцитопению с помощью нескольких механизмов, включая комплементзависимый цитолиз, клеточнозависимый фагоцитоз и апоптоз. Алемтузумаб – это гуманизированный IgG1-mAb, направленный против CD52, гликопротеина, обнаруживаемого в циркулирующих Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, естественных клетках-киллерах и гранулоцитах. Моноклональные Anti-CD25 антитела: альфа-субъединица рецептора IL-2 (CD25) активируется Т-клетками и приводит к экспрессии высокочувствительных рецепторов IL-2. Базиликсимаб представляет собой химерный mAb-препарат, специфичный для CD25; он вызывает относительно умеренную иммуносуп-

рессию и используется в качестве индуктора для предотвращения отторжения, но не для лечения установленного отторжения. Ритуксимаб (моноклональные антитела против CD20, разрушающие В-клетки) – это сконструированный химерный mAb, содержащий мышинные вариабельные участки тяжелой и легкой цепи, направленные против CD20 человеческого IgG1. Ритуксимаб используется в качестве индукционной терапии после десенсибилизирующей терапии при несовместимости по группе крови АВ0 и перекрестной трансплантации почки. Исследование фармакокинетики и фармакодинамики обинутумаба, нового моноклонального антитела против CD20 2-го типа у высокочувствительных пациентов с почечной недостаточностью, продемонстрировало хорошую переносимость и эффективное снижение уровня В-лимфоцитов [16, 19]. Однако его влияние на снижение уровня аллоантител к HLA было непоследовательным и клинически не значимым [39]. Описания побочных эффектов биотехнологических препаратов на почки в доступной литературе не обнаружено. Мы не останавливаемся на побочных эффектах азатиоприна, поскольку его применение в настоящее время ограничено и описание его нефротоксических эффектов отсутствует.

Костимулирующая блокада является альтернативой иммуносупрессии для реципиентов почечного трансплантата. Белатацепт, первый в своем классе блокатор костимуляции, представляет собой слитый белок, который связывается с CD80 и CD86, предотвращая активацию и пролиферацию Т-клеток. Препарат в первую очередь влияет на CD28-путь костимуляции, предотвращая активацию Т-клеток. Было описано улучшение функции почек при применении белатацепта у пациентов с хроническими поражениями сосудов [40] при биопсии почки. Еще в 2003 году было проведено ретроспективное исследование научного реестра реципиентов трансплантата, в котором сравнивались результаты лечения белатацептом и такролимусом. В этом исследовании не выявлено различий в выживаемости трансплантата, но при применении белатацепта наблюдалось улучшение функции почек, несмотря на больший риск острого отторжения по сравнению с такролимусом [41]. В недавних исследованиях показано, что белатацепт ослаблял острое отторжение и увеличивал выживаемость трансплантата. Белатацепт может быть хорошей альтернативой схемам лечения, основанным на CNI, после трансплантации почки [42–45]. Тем не менее есть данные о том, что при бесстероидных схемах лечения для предотвращения отторжения необходима поддерживающая терапия низкими дозами такролимуса, когда пациенты переводятся на белатацепт, по крайней мере, когда маневр проводится на ранних стадиях после трансплантации [46]. В настоящее время продолжается исследо-

вание костимуляторов (в частности, интерес вызывает CD28-рецептор Т-клеток) [47]. Абатацепт является еще одним препаратом из группы костимуляторов с доказанной эффективностью [48]. Исследования, начатые несколько лет назад, свидетельствовали о потенциально высокой эффективности препарата [49]. В частности, сообщено о серии из 9 реципиентов с непереносимостью ингибиторов кальциневрина при трансплантации, переведенных на абатацепт на ранних сроках после трансплантации в качестве экстренной иммуносупрессии в периоды недоступности белатацепта. Ретроспективный обзор показал успешное восстановление аллотрансплантата и 100%-ную выживаемость пациента и трансплантата (медиана 115 месяцев) после перевода на абатацепт. Пациенты, получавшие абатацепт в среднем в течение 82 месяцев, имели стабильную долгосрочную функцию почечного аллотрансплантата. Дальнейшие исследования, впервые проведенные в большой когорте пациентов, показали, что введение абатацепта один раз в неделю возможно и безопасно для пациентов после трансплантации почки, ранее получавших белатацепт (и эффективность сопоставима) [50].

В качестве побочного эффекта иммуносупрессантов, оказываемого на почки, необходимо рассмотреть развитие нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом (BKVN). Первые сообщения о ней появились в 1995 году, и в настоящее время она считается важной причиной потери почечного трансплантата. Вирус ВК (также известный как полиомавирус человека 1) представляет собой вирус с двухцепочечной ДНК, который поражает 75% населения в целом. Первичное заражение происходит в детском возрасте, что приводит к неопределенному заболеванию, похожему на грипп. Путь передачи различен. Затем вирус ВК персистирует в мочевыводящих путях. У лиц с ослабленным иммунитетом заболевание протекает более тяжело, особенно у пациентов после трансплантации почки, причиной чему указывают действие иммуносупрессоров. У реципиентов почечного трансплантата вирусное заболевание ВК имеет широкий спектр проявлений, включая стеноз мочеточника, временную дисфункцию трансплантата или необратимую недостаточность аллотрансплантата, вторичную по отношению к BKVN. Клинически BKVN, описанная у реципиентов почечного трансплантата около двух десятилетий назад, проявляется как ухудшение функции трансплантата, связанное с гистологически выраженной инфекцией аллотрансплантата вирусом ВК [51]. Данное поражение выявлено примерно у 8% пациентов с трансплантацией почки [52], и частота заболевания растет в связи с совершенствованием диагностических возможностей – выявлением клеточек-ловушек (Десоу) в осадке мочи и ПЦР-тестов. Отчасти это может быть также результатом использования более мощных иммуносупрессоров и по-

вышения осведомленности и совершенствования диагностических инструментов [53]. Окончательный диагноз BKVN требует биопсии аллотрансплантата. BKVN в биоптатах проявляется в виде внутридермальных включений в канальцевых эпителиальных клетках с увеличенными ядрами.

Продолжающаяся репликация вируса приводит к сопутствующей воспалительной реакции с фиброзом и в конечном итоге к атрофии канальцев. Инфицированные клетки выделяются в мочу. Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ДНК BKVN в сыворотке крови является наиболее часто используемым неинвазивным тестом с чувствительностью и специфичностью 100 и 88% соответственно [52]. Противовирусное лечение цидофовиром может быть эффективным, но оно потенциально нефротоксично, и соотношение «польза/вред» еще не оценивалось в рандомизированных исследованиях. Есть мнение, что у пациентов, получавших эверолимус, наблюдался более низкий уровень заражения вирусом BK [54].

Иммуносупрессия у детей, перенесших трансплантацию почки, является более сложной, и предпочтительны схемы лечения на основе микофенолата мофетила в комбинации с низкими дозами ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов. У пациентов с хронической дисфункцией аллотрансплантата и чрезмерной иммуносупрессией, приводящей к рецидивирующим инфекциям, микофенолата мофетил и кортикостероиды представляют наиболее подходящий вариант терапии. Результаты показывают, что при применении схем, состоящих из ингибитора кальциневрина в сочетании с микофенолата мофетилем и кортикостероидами, более 90% всех почечных трансплантатов функционируют через 1 год, при этом 77 и 56% через 5 и 10 лет соответственно [29].

Следует обратить внимание на выбор терапии у старшей возрастной группы пациентов: необходимо учитывать связь фармакокинетики и иммунологической реактивности у пациентов пожилого и старческого возраста при проведении иммуносупрессивной терапии [55, 56].

Есть исследования, показывающие, что использование биомаркеров мочи является привлекательной стратегией для посттрансплантационного мониторинга состояния аллотрансплантата, поскольку мочу можно получить неинвазивно, а в случае трансплантации почки ее выработка тесно связана с функцией органа-мишени. Однако гораздо больший интерес в плане предикции отторжения аллотрансплантата вызывают биомаркеры, связанные с иммунитетом/гипоксией/ферроптозом/эпителиально-мезенхимальной трансформацией. Были идентифицированы пять диагностических генов, включая CCR5, CD86, CD8A, ITGAM и PTPRC, которые положительно коррелировали с отторжением аллотрансплантата после трансплантации почки [57].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последние 40 лет иммунодепрессанты способствовали развитию аллогенной трансплантации, что позволило значительно улучшить выживаемость трансплантата. Однако остается ряд проблем, таких как нефротоксичность (особенно ингибиторов кальциневрина, которые являются основой иммуносупрессивных схем) и/или повышенный риск оппортунистических инфекций и рака. Большинство иммуносупрессивных препаратов нацелены на активацию Т-клеток и могут быть недостаточно эффективны для предотвращения аллоиммунизации в долгосрочной перспективе. За последнее десятилетие было протестировано много лекарств, но очень немногие из них нашли клиническое применение. Самым последним из них является CTLA4-Ig (белатацепт), молекула, блокирующая костимуляцию, которая нацелена на второй сигнал активации Т-клеток и связана с улучшением функции почек в долгосрочной перспективе по сравнению с ингибиторами кальциневрина, и абатацепт, показавший сопоставимую с белатацептом эффективность. Важно, что эти препараты не обладают нефротоксическими свойствами и даже способны улучшать функции трансплантата в долговременной перспективе. Исследования новых иммуносупрессивных средств длительного действия направлены на блокаду костимуляции. Средства, ингибирующие взаимодействие CD40-CD40-лигандов, могут обеспечить хороший контроль реакции как Т-клеток, так и В-клеток. Антитела против CD28 могут стимулировать регуляторные Т-клетки. Препараты, нацеленные на эти пути костимуляции, оцениваются в клинических испытаниях. В настоящее время разрабатываются новые препараты, направленные на удаление антител (имлифидазы), В-клеток и плазмобластов (анти-IL-6/IL-6R, анти-CD38) и ингибирование комплемента, однако их оценка все еще является нерешенной задачей.

Мониторинг проводимой иммуносупрессивной терапии для предотвращения нежелательных явлений вследствие кумуляции, полипрагмазии, фармакокинетических взаимодействий поможет пациентам разных возрастных групп лучше переносить схемы лечения. Динамическое изучение мочи в рамках клинико-биохимического исследования (осадок, лейкоцитарная формула, клетки-ловушки, микроальбуминурия, соотношение «белок/креатинин», биомаркеры ОПП/ХБН) сделает данную терапию более прослеживаемой и безопасной.

Таким образом, иммуносупрессивная терапия на сегодняшний день является необходимой, при этом стоит подчеркнуть важность динамического воздействия иммуносупрессивной терапии на функционирование трансплантата, необходимость обоснованного подбора схемы и дозировки конкретного

препарата или комбинации таковых для сведения к минимуму нефротоксических эффектов; необходимость мониторинга функций пересаженной почки в процессе послеоперационного ведения пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Management of Chronic Kidney Disease. A Clinician's Guide. Second Edition / Editor Mustafa Arıcı. Switzerland: Springer Nature, 2023. 603 p.
2. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020; 395 (10225): 662–664.
3. Aiyegbusi O, McGregor E, McManus SK, Stevens KI. Immunosuppression Therapy in Kidney Transplantation. *Urol Clin North Am*. 2022 May; 49 (2): 345–360. doi: 10.1016/j.ucl.2021.12.010. PMID: 35428439.
4. Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology. Seventh Edition. Elsevier, 2024. 1309 p.
5. Alegre ML, Lakkis FG, Morelli AE. Antigen presentation in transplantation. *Trends Immunol*. 2016; 37 (12): 831–843.
6. Sypek M, Kausman J, Holt S, Hughes P. HLA epitope matching in kidney transplantation: an overview for the general nephrologist. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71 (5): 720–731.
7. Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases. Volume 3: Antigen-Related Disorders / Walter Gottlieb Land. Springer Nature Switzerland AG, 2023. 667 p.
8. 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; 11 (4): 769. <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/4/769>.
9. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C et al. 2018 reference guide to the Banff classification of renal allograft Pathology. *Transplantation*. 2018; 102 (11): 1795–1814.
10. Nakagawa K, Tsuchimoto A, Ueki K, Matsukuma Y, Okabe Y, Masutani K et al. Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation Investigators. Significance of revised criteria for chronic active T cell-mediated rejection in the 2017 Banff classification: Surveillance by 1-year protocol biopsies for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2021; 21 (1): 174–185. <https://doi.org/10.1111/ajt.16093>.
11. Tong A, Gill J, Budde K, Marson L, Reese PP, Rosenbloom D et al. Toward establishing core outcome domains for trials in kidney transplantation: report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Kidney Transplantation Consensus Workshops. *Transplantation*. 2017; 101 (8): 1887–1896.
12. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after kidney transplantation: an analysis by era and time post-transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (12): 2887–2899.
13. 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; 30 (3): 471–480.
14. Nambiar P, Silibovsky R, Belden KA. Infection in kidney transplantation. *Contemporary Kidney Transplantation*. 2018: 307–327.
15. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Jan; 31 (1): 10–17. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.006. Epub 2016 Oct 11. PMID: 28340885.
16. Bauer AC, Franco RF, Manfro RC. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (28): 3440–3450. doi: 10.2174/1381612826666200521142448. PMID: 32436821.
17. Chandra A, Midtvedt K, Åsberg A, Eide IA. Immunosuppression and Reproductive. Health After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2019 Nov; 103 (11): e325–e333. doi: 10.1097/TP.0000000000002903. PMID: 31397802.
18. Clayton PA, Lim WH, Wong G, Chadban SJ. Relationship between eGFR decline and hard outcomes after kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27 (11): 3440–3446.
19. Ortiz F, Salonsalmi A, Helanterä I. Associations between dialysis modality and adherence to immunosuppression after kidney transplantation-A single-center study. *PLoS One*. 2025 Jan 24; 20 (1): e0317435.
20. Kamal J, Doyle A. Immunosuppression and Kidney Transplantation. *Handb Exp Pharmacol*. 2022; 272: 165–179. doi: 10.1007/164_2021_546. PMID: 34697664.
21. Суслов ДН. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. *Трансплантология*. 2018; 10 (1): 42–49. Suslov DN. The basic principles of immunosuppressive therapy after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018; 10 (1): 42–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-1-42-49>.
22. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. *Нефрология*. 2016; 20 (6): 33–41. Vatazin AV, Kildjushvskiy AV, Fedulkina VA, Faenko AP. Renal allograft rejection mechanisms and immunotolerance. *Nephrology*. 2016; 20 (6): 33–41. (In Russ.).
23. Cheung CY, Tang SCW. Personalized immunosuppression after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2022; 27 (6): 475–483. doi: 10.1111/nep.14035.
24. Kuppe C, van Roeyen C, Leuchtle K, Kabgani N, Vogt M, Van Zandvoort M et al. Investigations of glucocorticoid action in GN. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (5): 1408–1420.
25. Bae S, Garonzik Wang JM, Massie AB, Jackson KR, McAdams-DeMarco MA, Brennan DC et al. Early steroid withdrawal in deceased-donor kidney transplant re-

- ipients with delayed graft function. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (1): 175–185.
26. Wojciechowski D, Wiseman A. Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug; 16 (8): 1264–1271. doi: 10.2215/CJN.15040920. Epub 2021 Apr.
 27. Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergy. Fourth edition / Editor Gavin Spickett. Oxford University Press, 2020. 677 p.
 28. El Hennawy HM, Faifi ASA, El Nazer W, Mahedy A, Kamal A, Al Faifi IS et al. Calcineurin Inhibitors Nephrotoxicity Prevention Strategies With Stress on Belatacept-Based Rescue Immunotherapy: A Review of the Current Evidence. *Transplant Proc*. 2021 Jun; 53 (5): 1532–1540. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.03.028. Epub 2021 May 18.
 29. Chapel and Haeney's Essentials of Clinical Immunology. Seventh Edition / Siraj A. Misbah, Gavin P. Spickett, Virgil A.S.H. Dalm. Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons Ltd, 2022. 374 p. (P. 158). LCCN 2021061617 (ebook).
 30. Mengel M, Mihatsch M, Halloran PF. Histological characteristics of calcineurin inhibitor toxicity – there is no such thing as specificity. *Am J Transplant*. 2011; 11 (12): 2549–2550.
 31. Gardiner KM, Tett SE, Staatz CE. Is conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium justifiable for gastrointestinal quality of life? *Drugs R D*. 2018; 18 (4): 271–282.
 32. Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, Schenker P, Hauser IA, Witzke O et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in *de novo* kidney transplant patients. *Kidney Int*. 2019; 96 (1): 231–244.
 33. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of *de-novo* kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9768): 837–847.
 34. De Fijter JW, Holdaas H, Øyen O, Sanders JS, Sundar S, Bemelman FJ et al. Early Conversion from calcineurin inhibitor- to everolimus-based therapy following kidney transplantation: results of the randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant*. 2017; 17 (7): 1853–1867.
 35. 3C Study Collaborative Group. Campath, calcineurin inhibitor reduction, and chronic allograft nephropathy (the 3C Study) – results of a randomized controlled clinical trial. *Am J Transplant*. 2018; 18 (6): 1424–1434.
 36. Pascual J, Berger SP, Chadban SJ, Citterio F, Kamar N, Hesselink DA et al. Evidence-based practice: Guidance for using everolimus in combination with low-exposure calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in kidney transplant patients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019 Oct; 33 (4): 191–199. doi: 10.1016/j.trre.2019.07.001. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31377099.
 37. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015; 4 (9): 1448–1459.
 38. Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*. 2012; 12 (5): 1146–1156.
 39. Redfield RR, Jordan SC, Busque S, Vincenti F, Woodle ES, Desai N et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic activity of obinutuzumab, a type 2 anti-CD20 monoclonal antibody for the desensitization of candidates for renal transplant. *Am J Transplant*. 2019; 19 (11): 3035–3045.
 40. Pérez-Sáez MJ, Yu B, Uffing A, Murakami N, Borges TJ, Azzi J et al. Conversion from tacrolimus to belatacept improves renal function in kidney transplant patients with chronic vascular lesions in allograft biopsy. *Clin Kidney J*. 2018; 12 (4): 586–591.
 41. Budde K, Prashar R, Haller H, Rial MC, Kamar N, Agarwal A et al. Conversion from Calcineurin Inhibitor to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase 3b Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Dec 1; 32 (12): 3252–3264. doi: 10.1681/ASN.2021050628. Epub 2021 Dec 1.
 42. El Hennawy H, Safar O, Al Faifi AS, El Nazer W, Kamal A, Mahedy A et al. Belatacept rescue therapy of CNI-induced nephrotoxicity, meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Dec; 35 (4): 100653. doi: 10.1016/j.trre.2021.100653. Epub 2021 Sep 21.
 43. Choi M, Bachmann F, Wu K, Lachmann N, Schmidt D, Brakemeier S et al. Microvascular inflammation is a risk factor in kidney transplant recipients with very late conversion from calcineurin inhibitor-based regimens to belatacept. *BMC Nephrol*. 2020 Aug 20; 21 (1): 354. doi: 10.1186/s12882-020-01992-6. PMID: 32819287; PMCID: PMC7439694.
 44. Ulloa CE, Anglicheau D, Snanoudj R, Scemla A, Martinez F, Timsit MO et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Belatacept in HLA-sensitized Kidney Transplant Recipients With Low-level Donor-specific Antibodies. *Transplantation*. 2019 Oct; 103 (10): 2150–2156. doi: 10.1097/TP.0000000000002592. PMID: 30720681.
 45. Zhang H, Wang Z, Zhang J, Gui Z, Han Z, Tao J et al. Combined Immunotherapy With Belatacept and BTLA Overexpression Attenuates Acute Rejection Following Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2021 Feb 24; 12: 618737. doi: 10.3389/fimmu.2021.618737.
 46. Tawhari I, Hallak P, Bin S, Yamani F, Safar-Boueri M, Irshad A et al. Early calcineurin-inhibitor to belatacept conversion in steroid-free kidney transplant recipients. *Front Immunol*. 2022 Dec 19; 13: 1096881. doi: 10.3389/fimmu.2022.1096881.
 47. Kervella D, Blancho G. New immunosuppressive agents in transplantation. *Presse Med*. 2022 Dec; 51 (4): 104142. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104142. Epub 2022 Oct 15. PMID: 36252821.
 48. Uro-Coste C, Atenza A, Heng AE, Rouzaire PO, Garrouste C. Abatacept Rescue Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Case Series of Five Patients. *Transpl Int*. 2022 Aug 12; 35: 10681. doi: 10.3389/ti.2022.10681.
 49. Badell IR, Karadkhele GM, Vasanth P, Farris AB 3rd, Robertson JM, Larsen CP. Abatacept as rescue immuno-

- suppression after calcineurin inhibitor treatment failure in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2019 Aug; 19 (8): 2342–2349. doi: 10.1111/ajt.15319. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30768841.
50. Bertrand D, Brunel M, Lebourg L, Scemla A, Lemoine M, Amrouche L et al. Conversion From Intravenous In-Hospital Belatacept Injection to Subcutaneous Abatacept Injection in Kidney Transplant Recipients During the First COVID-19 Stay-at-Home Order in France. *Transpl Int*. 2023 Jul 24; 36: 11328. doi: 10.3389/ti.2023.11328.
 51. Kazory A, Ducloux D. Renal transplantation and polyomavirus infection: recent clinical facts and controversies. *Transpl Infect Dis*. 2003; 5 (2): 65–71.
 52. Cohen-Bucay A, Ramirez-Andrade SE, Gordon CE, Francis JM, Chitalia VC. Advances in BK virus complications in organ transplantation and beyond. *Kidney Med*. 2020; 2 (6): 771–786.
 53. Hirsch HH, Randhawa PS; AST Infectious diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases Community of Practice. *Clin Transpl*. 2019; 33 (9): e13528.
 54. Spasovski G, Trajceska L, Rambabova-Bushljetik I. Pharmacotherapeutic options for the prevention of kidney transplant rejection: the evidence to date. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 Aug; 23 (12): 1397–1412. doi: 10.1080/14656566.2022.2102418. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35835450.
 55. Lehner LJ, Staack O, Halleck F, Liefeldt L, Bamouli J, Budde K. Need for optimized immunosuppression in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Oct; 29 (4): 237–239. doi: 10.1016/j.tre.2015.08.001. Epub 2015 Aug 15. PMID: 26411381.
 56. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Зилькарнаев АВ, Губина ДВ. Рациональная поддерживающая иммуносупрессивная терапия для реципиентов почечного трансплантата пожилого возраста. Обзор литературы. *Нефрология*. 2022; 26 (2): 25–33. Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevskiy AV, Zulkarnayev AB, Gubina DV. Rational maintenance immunosuppression for elderly renal transplant recipients. The literature review. *Nephrology*. 2022; 26 (2): 25–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-2-25-33>.
 57. He L, Wang B, Wang X, Liu Y, Song X, Zhang Y et al. Uncover diagnostic immunity/hypoxia/ferroptosis/epithelial mesenchymal transformation-related CCR5, CD86, CD8A, ITGAM, and PTPRC in kidney transplantation patients with allograft rejection. *Ren Fail*. 2022 Dec; 44 (1): 1850–1865. doi: 10.1080/0886022X.2022.2141648. PMID: 36330810; PMCID: PMC9639483.

Статья поступила в редакцию 13.03.2024 г.
The article was submitted to the journal on 13.03.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-32-39

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ У ЖИВОГО ДОНОРА С ПОЛУЧЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТАТА S2 И ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ

А.Р. Монахов^{1, 2}, В.Р. Салимов¹, С.В. Мещеряков¹, И.И. Курбанов², Д.И. Быстров³, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

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

Введение. Трансплантация печени детям с низкой массой тела ассоциирована с риском синдрома избыточного по размеру трансплантата при использовании левой латеральной секции от живого донора. Представлен первый в России клинический случай лапароскопической резекции печени у живого донора с получением трансплантата S2. **Материалы и методы.** Ребенок шести месяцев с циррозом печени вследствие билиарной атрезии подготовлен к трансплантации. Донором стала 20-летняя мать реципиента. Объем левой латеральной секции составлял 426 мл (GRWR 5,9%). Выполнили лапароскопическую интракорпоральную редукцию до сегмента S2 под флюоресцентной навигацией с использованием индоцианинового зеленого. **Результаты.** Время операции у донора – 230 минут, кровопотеря – 50 мл. Послеоперационный период без осложнений; донор выписана на 9-е сутки. У реципиента хирургических осложнений не было; эпизод отторжения успешно купирован. Ребенок выписан с удовлетворительной функцией трансплантата. **Обсуждение.** Лапароскопическая резекция печени у живого донора с флюоресцентной навигацией для получения трансплантата S2 эффективна и безопасна. Представленный подход может быть эффективным решением при выполнении моносегментарной трансплантации в условиях высокого риска синдрома избыточного трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация моносегмента печени, лапароскопическая резекция печени у живого донора, педиатрическая трансплантация, индоцианин зеленый.

FLUORESCENCE-GUIDED LAPAROSCOPIC LIVING-DONOR HEPATECTOMY TO ACQUIRE AN S2 GRAFT

A.R. Monakhov^{1, 2}, V.R. Salimov¹, S.V. Meshcheriakov¹, I.I. Kurbanov², D.I. Bystrov³, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

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

Background. Liver transplantation (LT) in children with low body weight using the left lateral segment from a living donor is associated with large-for-size syndrome (LFSS). We present the first Russian clinical case of laparoscopic living-donor hepatectomy to acquire an S2 graft. **Materials and methods.** A six-month-old child who had biliary atresia-induced liver cirrhosis was prepared for transplantation. The child's 20-year-old mother

Для корреспонденции: Монахов Артем Рашидович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (906) 078-16-21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Corresponding author: Artem Monakhov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (906) 078-16-21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

was the donor. The left lateral segment had a volume of 426 mL (graft-to-recipient weight ratio, GRWR, was 5.9%). Indocyanine green fluorescence-guided laparoscopic intracorporeal reduction up to the S2 segment was performed. **Results.** Donor operation time was 230 minutes, blood loss was 50 ml. The postoperative period was uneventful; the donor was discharged on day 9. The recipient had no surgical complications; a rejection episode was successfully managed. The child was discharged with a satisfactory graft function. **Discussion.** Fluorescence-guided laparoscopic living-donor hepatectomy to acquire an S2 graft is effective and safe. The presented technique may be an effective solution when performing monosegmental LT under the high-risk conditions of LFSS.

Keywords: monosegment liver transplantation, laparoscopic living-donor hepatectomy, pediatric transplantation, indocyanine green.

ВВЕДЕНИЕ

Педиатрическая трансплантация печени на сегодняшний день позволяет достичь впечатляющих результатов ближайшей и отдаленной выживаемости [1–3]. Это зачастую единственный и радикальный метод лечения самых тяжелых пациентов детского возраста с терминальными заболеваниями печени [3, 4]. Однако отдельные категории детей являются наиболее сложными, а трансплантация у них ассоциирована с большими рисками. Так, например, вес ребенка менее 7 кг ассоциирован с более высокой послеоперационной летальностью [5, 6]. Это напрямую связано с небольшими антропометрическими параметрами ребенка и феноменом несоответствия размеров трансплантата и брюшной полости реципиента. В большинстве случаев при трансплантации части печени от живого родственного донора используется левая латеральная секция (ЛЛС) печени (сегменты 2 и 3 по *C. Couinauld*). Но даже объем ЛЛС может оказаться слишком большим и привести к развитию синдрома избыточного по размеру трансплантата (*large-for-size syndrome*) [7, 8].

Простой и распространенный метод, применяемый при подборе живого родственного донора, – это оценка отношения массы трансплантата к весу реципиента, выраженного в процентах (*graft to recipient weight ratio, GRWR*). Так, при $GRWR \geq 4\%$ существует риск развития синдрома избыточного по размеру трансплантата [9]. Этот синдром характеризуется развитием дыхательной недостаточности на фоне нарушения экскурсии диафрагмы, недостаточным объемом висцеральной перфузии, сдавлением трансплантата в брюшной полости, что в итоге может влиять на функцию и выживаемость трансплантата и реципиента [10, 11].

Одним из возможных путей решения проблемы избыточного графта является выполнение анатомической или неанатомической редукции трансплантата ЛЛС [12–16]. Каждый из способов имеет свои преимущества и недостатки. Так, например, неанатомическая редукция не всегда решает проблему избыточной толщины трансплантата; в то же время анатомическая редукция, подразумевающая удаление одного из сегментов, и следовательно, моносе-

ментарную трансплантацию, рассматривается как технически более сложная операция.

Вместе с тем за последнюю декаду в практику крупных трансплантационных центров постепенно входит мини-инвазивный подход к операциям у родственных доноров. Если в середине 2010-х годов это были единичные серии подобных вмешательств, то в начале 2020-х мини-инвазивный подход все чаще называют «золотым стандартом», как минимум для левосторонней латеральной секционэктомии у прижизненного донора [17–19]. В нашем центре такой подход был инициирован в 2016 году и к настоящему времени стал рутинной практикой [20]. В то же время, принимая во внимание представленные выше аспекты, связанные с показаниями к редукции трансплантата в некоторых случаях, а также значимый совокупный опыт в лапароскопической хирургии печени, мы объединили уже имеющиеся технологии и хирургические техники для выполнения лапароскопической резекции печени у живого донора с получением трансплантата S2. Тем более что подобные случаи уже описаны в мировой клинической практике [7, 21, 22].

Таким образом, мы представляем описание собственного клинического наблюдения, которое стало первым подобным вмешательством в России.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент 6 месяцев весом 8 кг поступил в наш центр с диагнозом «цирроз печени в исходе врожденного порока развития желчевыводящих путей (билиарная атрезия)». Расчетный индекс PELD на момент поступления 20 баллов. После комплексного мультидисциплинарного обследования выставлены показания к трансплантации фрагмента печени, абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству выявлено не было. По данным МСКТ брюшной полости, отмечена вариантная артериальная анатомия печени потенциального реципиента Hiatt 3, где левая долевая печеночная артерия отходит от общей печеночной артерии, правая долевая артерия – от верхней брыжеечной артерии, анатомия воротной и печеночных вен была стандартной.

В качестве единственного потенциального родственного донора фрагмента печени была обследована 20-летняя мать реципиента с индексом массы

тела 24,4. После комплексного обследования, оценки состояния здоровья и состояния функции и качества паренхимы печени не было выявлено никаких противопоказаний к донорству. При помощи МСКТ брюшной полости с болюсным контрастированием были получены изображения сосудистой анатомии печени будущего донора. Артериальная анатомия

была представлена вариантным типом Hiatt 4, при этом левая печеночная артерия делилась на ветви к S4 и S3, а артерия к S2 самостоятельно отходила от левой желудочной артерии. Анатомия воротной вены была стандартной (тип A по Nakamura) с последовательным делением на ветви S3 и S2. Слияние вен S3 и S2 образовывало левую печеночную вену,

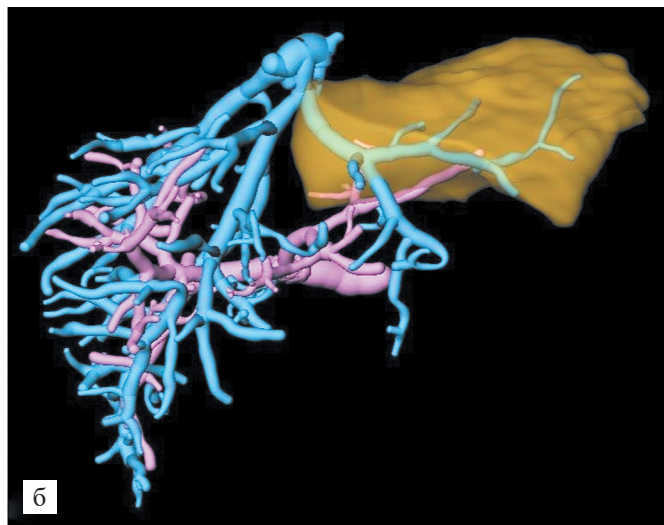
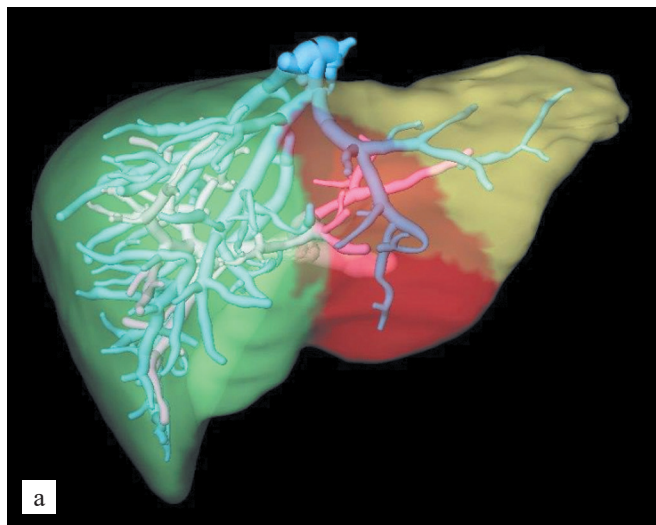


Рис. 1. 3D-реконструкция печеночных вен (синий цвет) и ветвей воротной вены (розовый цвет) на основе 2D КТ-снимков: а – целая печень; б – 2-й сегмент

Fig. 1. 3D reconstruction of contrast-enhanced CT images of the hepatic veins (blue) and portal vein branches (pink) 2D CT images: а – whole liver; б – second segment



Рис. 2. Положение донора и позиции расстановки троакар на операционном столе

Fig. 2. Donor position and trocar placement on the operating table

при этом все три печеночные вены открывались в нижнюю полую вену (НПВ) отдельно (рис. 1). При МРТ-холангиопанкреатографии не было выявлено никаких анатомических особенностей желчевыводящих путей. При компьютерной волюметрии и 3D-моделировании ожидаемый объем ЛЛС составил 426 мл. GRWR при этом был 5,9%. Отношение максимальной толщины ЛЛС к передне-заднему размеру брюшной полости реципиента 1,08. Оценочный объем моносегмента S2 был 206 мл и GRWR 2,86%. Таким образом, оптимальным решением стала интракорпоральная анатомическая редукция левой латеральной секции (ЛЛС) донора под флюоресцентной навигацией с получением трансплантата S2.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Операция у донора

Донор в положении реверсивного Тренделенбурга (стол наклонен по плоскости ногами вниз) с разведенными ногами для обеспечения французской позиции (рис. 2). Четыре троакара были установлены в брюшную полость (один 10 мм, два 12 мм, один 5 мм). Для работы мы использовали внутрибрюшное давление 12 мм рт. ст., 30-градусную оптику и лапароскопическую стойку, обеспечивающую высокое

разрешение с функцией ICG-картирования (Олимпус, Япония). Левая доля печени мобилизована с пересечением круглой левой треугольной связки. Серповидная связка рассечена вплоть до кавальных ворот, где визуализированы устья средней и левой печеночной вены. Малый сальник также был пересечен, идущая в его структуре артерия S2 выделена на протяжении. Аранциева связка выделена и пересечена у устья левой печеночной вены в качестве дополнительного анатомического ориентира. Далее ЛЛС был ротируван против часовой стрелки, что позволило выделить необходимые элементы печечно-двенадцатиперстной связки, включая левую печеночную артерию и левую ветвь воротной вены. С использованием ультразвукового диссектора, биполярной коагуляции и гармонического скальпеля выполнено

разделение паренхимы с отступом 5 мм латеральнее серповидной связки. Трубчатые структуры в процессе разделения клипировались и пересекались. После разделения паренхимы выполнен обход левой печеночной вены. Таким образом, к этому моменту левая латеральная секция печени оставалась связанной с ремнантом лишь основными афферентными сосудами и умбиликальной пластинкой, в составе которой проходят желчные протоки и питающие их сосуды.

Далее отдельно выделена глиссонова ножка сегмента 3 (G3), на которую наложен сосудистый зажим типа «бульдог», после чего внутривенно введен индоцианин зеленый в дозе 0,05 мг/кг массы тела. Под флюоресцентной навигацией визуализированы границы сегмента III и выполнена интракорпоральная редукция ЛЛС (рис. 3). В процессе

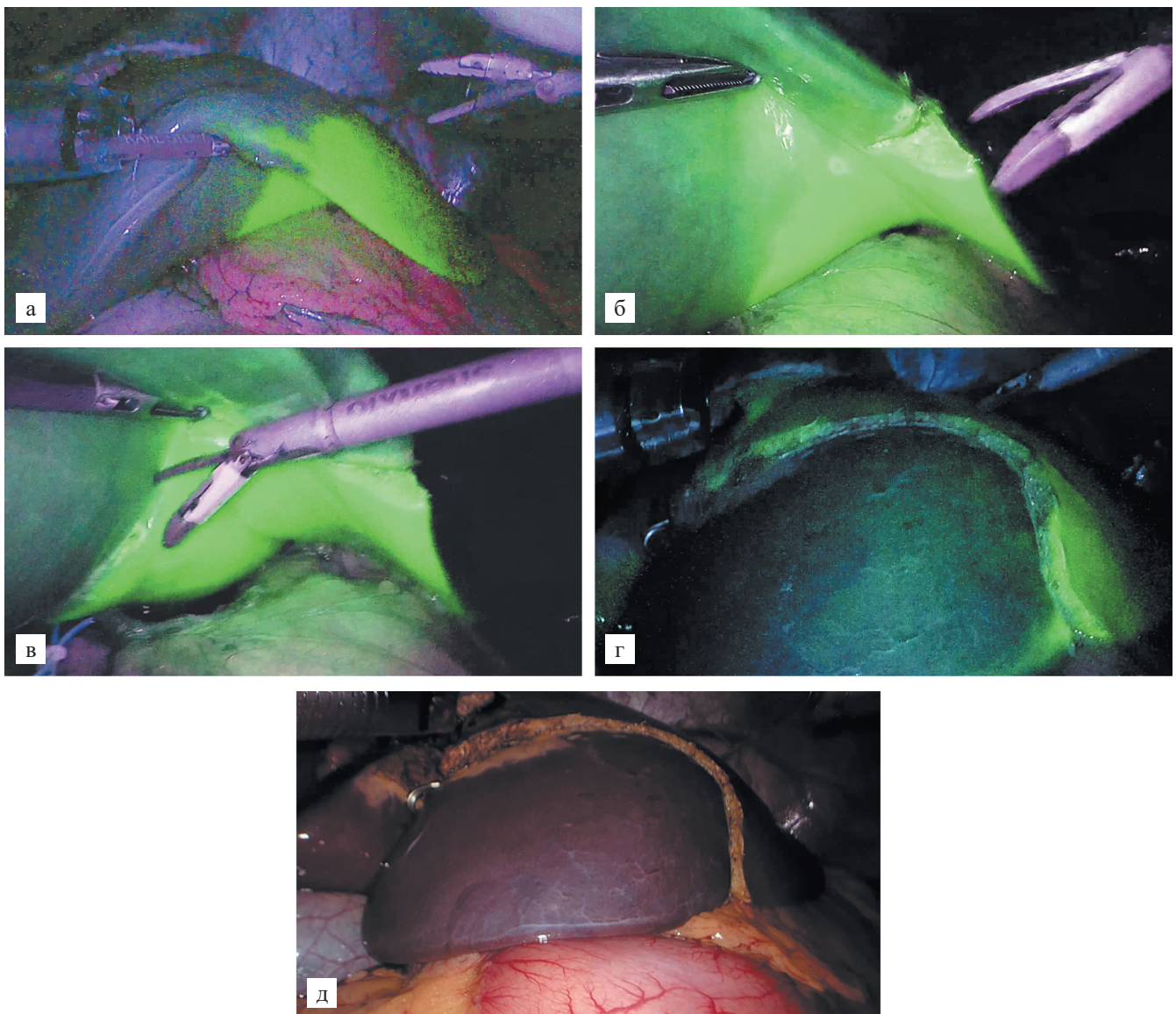


Рис. 3. Разделение печени с использованием ICG-навигации: а–г – границы сегмента S2 под ICG-навигацией; д – линия разделения паренхимы между S2 и S3

Fig. 3. ICG guided liver resection: а–г – boundaries of the S2 segment under ICG guidance; д – parenchyma transection line between S2 and S3

диссекции паренхимы клипирована и пересечена вена S3. На завершающем этапе паренхима 3-го сегмента полностью отделена от будущего трансплантата и на глиссонову ножку наложена клипса гем-о-лок.

Следующим этапом выполнена лапаротомия по Пфанненистилю и установлен троакар для проведения самораскрывающейся сумки-экстрактора. Затем также с применением флюоресцентной навигации визуализирован конfluence долевых желчных протоков, намечена линия пересечения левого долевого протока. После чего последовательно клипированы и пересечены левый долевой желчный проток, aberrантная артерия к S2, левая ветвь воротной вены. Левая печеночная вена пересечена с помощью унилатерального линейного степлера. Трансплантат S2 и отделенный S3 помещены в контейнер, извлечены из брюшной полости через ранее подготовленный доступ. Трансплантат передан на препаровочный стол для консервации и подготовки к последующей имплантации. Масса моносегмента S2 составила 180 г.

Операция у реципиента

Трансплантация фрагмента печени S2 выполнена из бисубкостального доступа. После выполнения гепатэктомии с сохранением нижней полой вены в рану помещен трансплантат. Методика имплантации ничем не отличалась от стандартной реваскуляризации ЛЛС, принятой в Центре. Так, кавальный анастомоз сформирован между веной трансплантата и общим устьем из трех печеночных вен реципиента непрерывным обвивным швом полидиоксаноновой мононитью 5/0. Воротная вена

реконструирована нитью 6/0, разность диаметров вен адаптирована по принятой методике с продольным рассечением воротной вены реципиента. Артериальная реконструкция выполнена по типу «конец в конец» между артерией трансплантата и правой печеночной артерией реципиента с использованием парашютной техники нитью Prolene 7/0. Реконструкция желчеотведения осуществлена на выключенной по Ру петле тощей кишки узловым швом с использованием наружного каркасного дренирования. Следует отметить, что какого-либо кровотечения и желчеистечения по плоскости редукции трансплантата не отмечалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Время операции на доноре составило 230 минут, кровопотеря – 50 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Донор была выписана из стационара на 9-е сутки после операции. При контрольном комплексном амбулаторном обследовании через месяц каких-либо нарушений функции печени и ухудшения здоровья или качества жизни донора не выявлено.

У реципиента в послеоперационном периоде не отмечалось каких-либо хирургических осложнений, однако имел место эпизод отторжения, успешно купированный проведением пульс-терапии глюкокортикостероидами и коррекцией поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Ребенок выписан с удовлетворительной функцией трансплантата под амбулаторный патронаж.

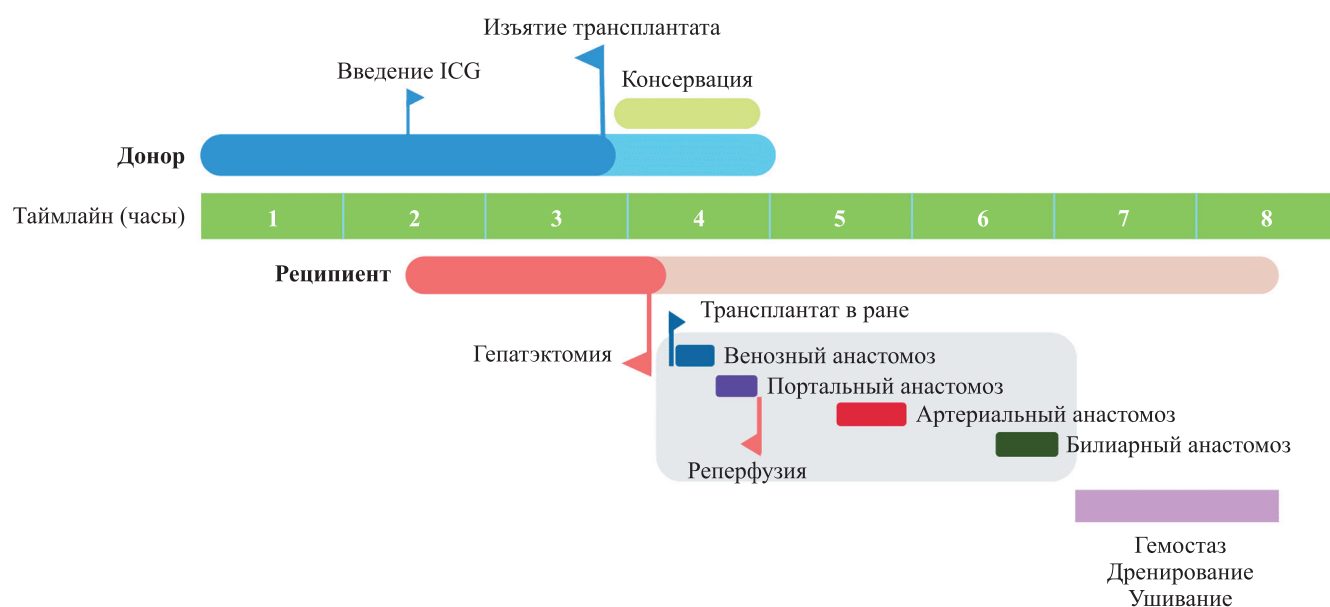


Рис. 4. Последовательность хирургических этапов операции донора и реципиента

Fig. 4. Sequence of surgical steps of donor and recipient surgery

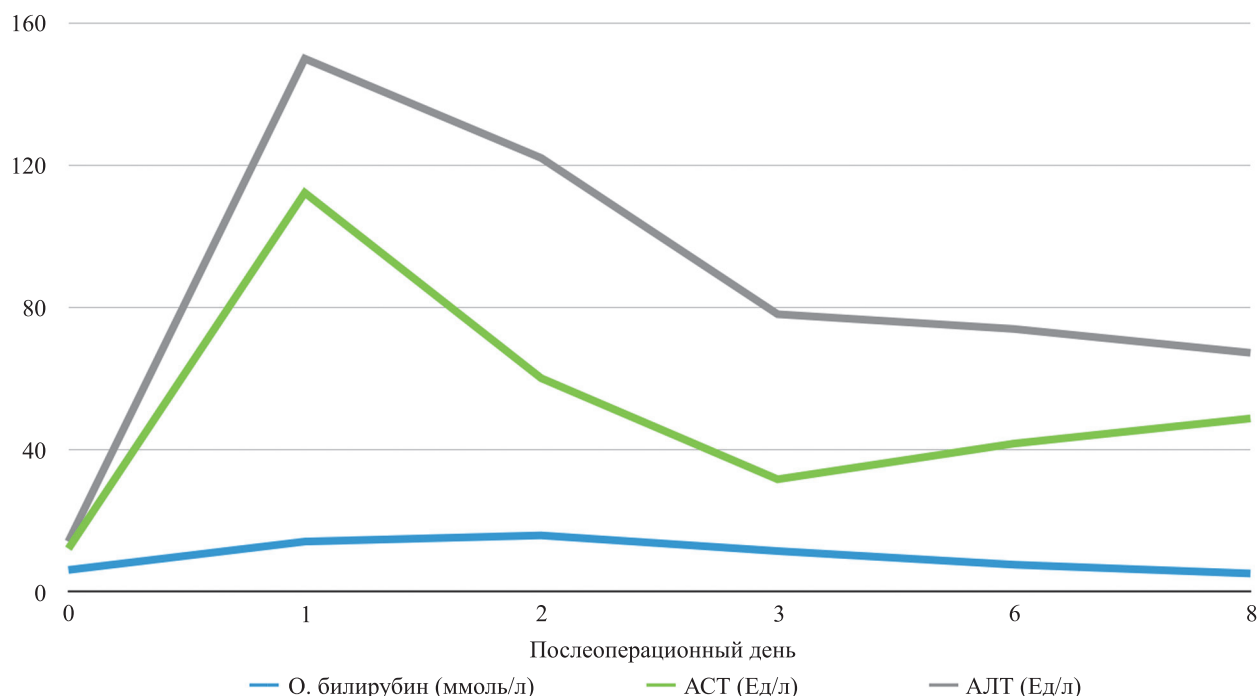


Рис. 5. Динамика основных лабораторных показателей донора в первые 8 суток после операции

Fig. 5. Dynamics of the main laboratory parameters of the donor in the first 8 days after surgery

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении мы продемонстрировали первый в России опыт применения лапароскопического подхода к изъятию моноsegmentарного трансплантата для трансплантации ребенку. Применение флюоресцентной навигации и глиссонового подхода позволило интракорпорально отделить 3-й сегмент печени таким образом, чтобы получить жизнеспособный трансплантат 2-го сегмента.

Трансплантация печени детям с небольшой массой тела может быть лимитирована отсутствием подходящего для трансплантации фрагмента печени потенциального родственного донора. Явление так называемого синдрома избыточного по размеру трансплантата может привести к серьезным последствиям, включая нарушение висцеральной перфузии, сдавление трансплантата, а также вызвать блок экскурсии диафрагмы. Таким образом, этот синдром, по сути являясь частным случаем абдоминального компартмента, делает крайне уязвимой категорию пациентов с низкой массой тела. Одним из путей снижения подобных рисков является анатомическая редукция левой латеральной секции печени приживленного донора.

Лапароскопическое изъятие фрагментов печени для трансплантации по-прежнему считается технически сложным вмешательством и входит в рутинную практику лишь в отдельных трансплантационных центрах [18, 19, 23]. До настоящего случая опубли-

кованы данные лишь о четырех подобных операциях с использованием лапароскопической техники, включая наш случай [21, 22, 24]. Интересно, что в каждом из них применяли флуоресценцию индоцианина зеленого и технику *in situ* разделения, глиссоновый подход же применялся лишь в 2 случаях.

ICG-навигация все шире используется в лапароскопической хирургии печени, включая интраоперационную холангиографию, накопление контраста некоторыми опухолями, и наконец, картирование анатомических фрагментов печени, как в нашем случае. И это далеко не полный список способов использования этого препарата [25, 26].

Таким образом, представленная нами методика имеет некоторые преимущества. В первую очередь сам по себе лапароскопический подход уже зарекомендовал себя как эффективный и безопасный метод. По мнению многих авторов, лапароскопический подход при латеральной секционэктомии у донора следует рассматривать как новый стандарт выполнения этого вмешательства [19]. Во-вторых, сочетание ICG-негативного стейнинга и глиссонового подхода к редукции позволяют максимально точно определить зону перфузии, сохранить в составе трансплантата только жизнеспособную паренхиму. И в-третьих, редукция трансплантата *in situ* позволяет минимизировать время ишемии трансплантата по сравнению с редукцией на препаровочном столике. А если же сравнить редукцию в организме донора и в организме реципиента, то редукция на донорском этапе также предпочтительна ввиду минимизации кровопотери и

тяжести операции у реципиента. Кроме этого, следует подчеркнуть особую роль детального хирургического планирования при проведении трансплантации фрагментов печени от прижизненного донора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении мы описали первый в России опыт лапароскопической резекции печени у живого донора с получением трансплантата сегмента 2 (S2) под контролем флюоресцентной навигации. Данная методика позволила минимизировать риски для донора и реципиента, обеспечив высокую точность и безопасность вмешательства. Лапароскопическая техника и использование индоцианинового зеленого для навигации в реальном времени доказали свою эффективность в решении сложных задач сегментарной трансплантации у маленьких детей с низкой массой тела, для которых стандартные методы трансплантации могут быть неподходящими. Опыт применения данного подхода подтверждает его перспективность и необходимость дальнейшего изучения, чтобы включить лапароскопические резекции с флюоресцентной навигацией в стандартную практику.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Seda Neto J, Costa CM, Pugliese R, Vincenzi R, Benavides MR, Travassos NPR et al. Living Donor Whole and Partial Liver Grafts, Deceased Donor Whole Liver and SPLIT: Outcome Comparison. *J Pediatr Surg*. 2024 Sep; 59 (9): 1784–1790. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2024.02.010. PMID: 38413259.
2. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E et al. European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and all ELTR contributing centers. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics*. 2022 Oct 1; 150 (4): e2022057424. doi: 10.1542/peds.2022-057424. PMID: 36111446.
3. Yamamoto H, Khorsandi SE, Cortes-Cerisuelo M, Kawano Y, Dhawan A, McCall J et al. Outcomes of Liver Transplantation in Small Infants. *Liver Transpl*. 2019 Oct; 25 (10): 1561–1570. doi: 10.1002/lt.25619. PMID: 31379050; PMCID: PMC6856963.
4. Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2017 Aug; 26 (4): 217–223. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.014. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28964477.
5. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Sogawa H, Nosstrand KV, Florman S et al. Liver transplantation in children weighing 5 kg or less: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant*. 2011 Sep; 15 (6): 650–658. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01549.x. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21797956.
6. Yeh YT, Liu C, Tsai HL, Chen CY, Lin NC, Chang JW et al. Living donor liver transplantation for small infants aged less than 6 months: The experience of a single institute. *J Pediatr Surg*. 2021 Jul; 56 (7): 1157–1161. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.022. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33840505.
7. Sakuma Y, Sasanuma H, Miki A, Shimizu A, Sata N, Yasuda Y et al. Living-Donor Liver Transplantation Using Segment 2 Monosegment Graft: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2016 May; 48 (4): 1110–1114. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.119. PMID: 27320568.
8. Kasahara M, Sakamoto S, Umeshita K, Uemoto S. Effect of graft size matching on pediatric living-donor liver transplantation in Japan. *Exp Clin Transplant*. 2014 Mar; 12 Suppl 1: 1–4. doi: 10.6002/ect.25liver.15. PMID: 24635782.
9. Sakamoto S, Kanazawa H, Shigeta T, Uchida H, Sasaki K, Hamano I et al. Technical considerations of living donor hepatectomy of segment 2 grafts for infants. *Surgery*. 2014 Nov; 156 (5): 1232–1237. doi: 10.1016/j.surg.2014.05.003. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24909347.
10. Stefanowicz M, Kowalewski G, Szymczak M, Patkowski W, Zieniewicz K, Grzelak I et al. Impact of Graft Size Matching on the Early Post-Transplant Complications and Patients Survival in Children after Living Donor Liver Transplantations. *Children (Basel)*. 2021 Jul 6; 8 (7): 579. doi: 10.3390/children8070579. PMID: 34356558; PMCID: PMC8307631.
11. Li JJ, Zu CH, Li SP, Gao W, Shen ZY, Cai JZ. Effect of graft size matching on pediatric living-donor liver transplantation at a single center. *Clin Transplant*. 2018 Jan; 32 (1). doi: 10.1111/ctr.13160. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29154411.
12. Kasahara M, Kaihara S, Oike F, Ito T, Fujimoto Y, Ogura Y et al. Living-donor liver transplantation with monosegments. *Transplantation*. 2003 Aug 27; 76 (4): 694–696. doi: 10.1097/01.TP.0000079446.94204.F9. PMID: 12973111.
13. Ogawa K, Kasahara M, Sakamoto S, Ito T, Taira K, Oike F et al. Living donor liver transplantation with reduced monosegments for neonates and small infants. *Transplantation*. 2007 May 27; 83 (10): 1337–1340. doi: 10.1097/01.tp.0000263340.82489.18. PMID: 17519783.
14. Kanazawa H, Sakamoto S, Fukuda A, Uchida H, Hamano I, Shigeta T et al. Living-donor liver transplantation with hyperreduced left lateral segment grafts: a single-center experience. *Transplantation*. 2013 Mar 15; 95 (5): 750–754. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a93b4. PMID: 23503505.
15. Namgoong JM, Hwang S, Song GW, Kim DY, Ha TY, Jung DH et al. Pediatric liver transplantation with hyperreduced left lateral segment graft. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2020 Nov 30; 24 (4): 503–512. doi: 10.14701/ahbps.2020.24.4.503. PMID: 33234754; PMCID: PMC7691208.
16. Kitajima T, Sakamoto S, Sasaki K, Narumoto S, Kazemi K, Hirata Y et al. Impact of graft thickness reduction of left lateral segment on outcomes following pediatric living donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018

- Sep; 18 (9): 2208–2219. doi: 10.1111/ajt.14875. Epub 2018 May 15. PMID: 29673096.
17. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I et al. World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg.* 2009 Nov; 250 (5): 825–830. doi: 10.1097/sla.0b013e3181b3b2d8. PMID: 19916210.
 18. Han HS, Cho JY, Kaneko H, Wakabayashi G, Okajima H, Uemoto S et al. Expert Panel Statement on Laparoscopic Living Donor Hepatectomy. *Dig Surg.* 2018; 35 (4): 284–288. doi: 10.1159/000479242. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29050033.
 19. Soubrane O, de Rougemont O, Kim KH, Samstein B, Mamode N, Boillot O et al. Laparoscopic Living Donor Left Lateral Sectionectomy: A New Standard Practice for Donor Hepatectomy. *Ann Surg.* 2015 Nov; 262 (5): 757–761; discussion 761–763. doi: 10.1097/SLA.0000000000001485. PMID: 26583663.
 20. Monakhov A, Semash K, Tsirolnikova O, Djanbekov T, Khizroev K, Kurtak N et al. Laparoscopic left lateral sectionectomy in living liver donors: from the first experience to routine usage. *Transplantation.* 2020 Sep; 104 (S3): S241. doi: 10.1097/01.tp.0000699664.06418.8f.
 21. Hong SK, Suh KS, Kim HS, Yoon KC, Ahn SW, Kim H et al. Pediatric Living Donor Liver Transplantation Using a Monosegment Procured by Pure 3D Laparoscopic Left Lateral Sectionectomy and *In situ* Reduction. *J Gastrointest Surg.* 2018 Jun; 22 (6): 1135–1136. doi: 10.1007/s11605-018-3705-1. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29435902.
 22. Umemura A, Nitta H, Takahara T, Hasegawa Y, Katagiri H, Kanno S et al. Pure laparoscopic left lateral graft procurement with removing segment 3 employing Glissonean approach, indocyanine green fluorescence imaging and *in situ* splitting for a small infant. *J Minim Access Surg.* 2023 Jan-Mar; 19 (1): 165–167. doi: 10.4103/jmas.jmas_290_21. PMID: 36722543; PMCID: PMC10034808.
 23. Kim WJ, Kim KH, Cho HD, Namgoong JM, Hwang S, Park JI, Lee SG. Long-Term Safety and Efficacy of Pure Laparoscopic Donor Hepatectomy in Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2021 Apr; 27 (4): 513–524. doi: 10.1002/lt.25910. Epub 2020 Dec 12. PMID: 33021038; PMCID: PMC8246762.
 24. Li H, Zhu Z, Wei L, Tan Y, Zeng Z, Qu W et al. Laparoscopic Left Lateral Monosegmentectomy in Pediatric Living Donor Liver Transplantation Using Real-Time ICG Fluorescence *In situ* Reduction. *J Gastrointest Surg.* 2020 Sep; 24 (9): 2185–2186. doi: 10.1007/s11605-020-04534-5. Epub 2020 May 12. PMID: 32399671.
 25. Lau NS, Ly M, Liu K, Majumdar A, McCaughan G, Crawford M, Pulitano C. Current and Potential Applications for Indocyanine Green in Liver Transplantation. *Transplantation.* 2022 Jul 1; 106 (7): 1339–1350. doi: 10.1097/TP.0000000000004024. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34966106.
 26. Fortuna L, Bucciante S, Risaliti M, Matarazzo F, Agostini C, Ringressi MN et al. Indocyanine Green and Hepatobiliary Surgery: An Overview of the Current Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2024 Oct; 34 (10): 921–931. doi: 10.1089/lap.2024.0166. PMID: 39167475.

Статья поступила в редакцию 21.10.2024 г.
The article was submitted to the journal on 21.10.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-40-49

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И РОЛИ ДЕЗАДАПТИВНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА В РИСКЕ РАЗВИТИЯ РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Р.А. Ибадов, Д.А. Чернов, С.Х. Ибрагимов, З.У. Абдугафуров, З.Т. Маткаримов

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

Цель: изучить распространенность дезадаптивных типов ремоделирования левого желудочка (ДРЛЖ) среди кандидатов почечного трансплантата, определить их значение в развитии ранней дисфункции трансплантата (РДТ). **Материалы и методы.** Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 650 пациентов, перенесших ТП от живого родственного донора. На основании результатов трансторакальной эхокардиографии выявлены различные типы ремоделирования ЛЖ, распространение которых изучено в контексте влияния общепопуляционных и специфических «ренальных» факторов риска. Также выделено 2 группы пациентов: I группа (n = 82) – с РДТ; II группа (n = 79) – с первично функционирующим трансплантатом (ПФТ), сопоставимые по демографическим и клинико-лабораторным данным ($p > 0,1$). Проведен расчет относительного шанса развития РДТ в зависимости от наличия дезадаптивного ремоделирования. **Результаты.** Концентрическая гипертрофия ЛЖ (кГЛЖ) выявлена у 341 (52,46%), эксцентрическая (эГЛЖ) у 174 (26,77%) пациентов. Концентрическое ремоделирование (КР) и нормальная геометрия ЛЖ выявлены у 86 (13,23%) и 49 (7,54%) пациентов соответственно. ДРЛЖ (кГЛЖ + эГЛЖ) чаще выявлялись среди мужчин ($p = 0,003$). При стаже диализной терапии до 1 года шансы развития ДРЛЖ были выше в 5,6 раза, от 1 года до 2 лет – в 8 раз, более 2 лет – в 4,5 раза выше по сравнению с пациентами на додиализной стадии ($p < 0,05$). Функционирующая артериовенозная фистула повышала шансы развития ДРЛЖ в 8 раз ($p < 0,001$). По мере снижения диуреза шансы развития ДРЛЖ возрастали в 4–15,8 раза ($p < 0,001$). Шансы развития ДРЛЖ у лиц с анемией в зависимости от ее степени в 2,7–13,8 раза выше, чем среди пациентов без анемии ($p < 0,05$). Сравнительный анализ выявил высокую распространенность ДРЛЖ в группе пациентов с РДТ ($p = 0,01$). Наличие ДРЛЖ увеличивало шансы развития РДТ в посттрансплантационном периоде в 8,5 раза для кГЛЖ ($p = 0,049$) и в 14,5 раза для эГЛЖ ($p = 0,011$). **Выводы.** Выявление у кандидата почечного трансплантата ДРЛЖ указывает на тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы вследствие прогрессирования ХБП, а также может рассматриваться как один из факторов риска развития РДТ.

Ключевые слова: трансплантация почки, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование, ранняя дисфункция трансплантата.

Для корреспонденции: Чернов Денис Андреевич. Адрес: Узбекистан, 100115, Ташкент, Чиланзарский район, ул. Кичик Халка Йули, 10.
Тел. +998 (91) 185-35-99. E-mail: dionis8501@gmail.com

Corresponding author: Denis Chernov. Address: 10, Kichik Khalka Yuli str., Chilonzor District, Tashkent, 100115, Uzbekistan.
Phone: +998 (91) 185-35-99. E-mail: dionis8501@gmail.com

ANALYSIS OF THE PREVALENCE AND ROLE OF MALADAPTIVE LEFT VENTRICULAR REMODELING IN THE RISK OF EARLY RENAL GRAFT DYSFUNCTION

R.A. Ibadov, D.A. Chernov, S.Kh. Ibragimov, Z.U. Abdugafurov, Z.T. Matkarimov

Vakhidov Republican Specialized Research and Practical Medical Center of Surgery, Tashkent, Uzbekistan

Objective: to study the prevalence of maladaptive left ventricular remodeling (MLVR) among kidney transplant (KT) candidates and the role of MLVR in the development of early graft dysfunction (EGD). **Materials and methods.** The study is based on a retrospective analysis of treatment outcomes in 650 patients who underwent a living related KT. Transthoracic echocardiogram revealed different types of left ventricular (LV) remodeling, whose prevalence was studied in the context of influence on the general population and specific «renal» risk factors. Two patient groups were also identified: Group I had EGD ($n = 82$) and Group II had primary graft function (PGF) ($n = 79$). These groups were comparable in terms of demographics, clinical data, and laboratory results ($p > 0.1$). The relative risk of developing EGD was calculated depending on whether maladaptive remodeling was present. **Results.** Concentric LV hypertrophy (cLVH) was detected in 341 (52.46%), eccentric (eLVH) in 174 (26.77%) patients. Concentric remodeling (CR) and normal LV geometry were detected in 86 (13.23%) and 49 (7.54%) patients, respectively. MLVR (cLVH + eLVH) was more common in men ($p = 0.003$). Compared to patients in the pre-dialysis stage, the risk of developing MLVR was 5.6 times higher for dialysis therapy durations up to 1 year, 8 times higher for durations 1 to 2 years, and 4.5 times higher for durations greater than 2 years ($p < 0.05$). The likelihood of developing MLVR was 8-fold higher in those with a functioning arteriovenous fistula ($p < 0.001$). As diuresis decreased, the odds of developing MLVR increased 4 to 15.8 times ($p < 0.001$). Depending on the severity of their anemia, patients with anemia had 2.7–13.8 times the chances of developing MLVR compared to those without anemia ($p < 0.05$). According to comparative analysis, the EGD group had a high prevalence of MLVR ($p = 0.01$). MLVR raised the risk of developing EGD in the post-transplant period by 8.5 times for cLVH ($p = 0.049$) and 14.5 times for eLVH ($p = 0.011$). **Conclusion.** The presence of MLVR in a KT candidate indicates the severity of cardiovascular disease brought on by progression of chronic kidney disease, and can also be regarded as one of the risk factors for EGD.

Keywords: kidney transplantation, left ventricular hypertrophy, remodeling, early graft dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день трансплантация почки (ТП) является предпочтительным методом заместительной терапии при терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТСХПН), предоставляя наибольшие преимущества как в плане качества жизни пациента, так и с точки зрения экономической эффективности по сравнению с диализом.

Состояние сердечно-сосудистой системы является одним из главных факторов, определяющих продолжительность жизни как пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), так и реципиентов почечного трансплантата [1–3]. Многообразие и тесная связь патологических изменений при поражении почек и сердечно-сосудистой системы привели к формированию концепции кардиоренального синдрома (КРС), определение и классификация которого впервые предложены С. Ronco et al. в 2010 г. [4]. КРС определен как комплекс патологических взаимообусловленных состояний с вовлечением сердца и почек, развивающихся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов, с последующей острой или хронической дисфункцией другого органа.

В данной статье мы сосредоточимся на кардиоренальном синдроме 4-го типа, который также известен как хронический ренокардиальный синдром, в основе которого лежат патологические изменения сердечно-сосудистой системы вследствие ХБП.

Высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, острый коронарный синдром) у больных ТСХПН во многом обусловлен структурными изменениями миокарда левого желудочка (ЛЖ), в основе которого лежит увеличение его массы, развитие фиброза, нарушение геометрии. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), выступающая как механизм компенсаторной адаптации на ранних стадиях ХБП, по мере прогрессирования заболевания приобретает характер патологического, дезадаптивного ремоделирования [5]. В клиническом понимании переход от нормальной геометрии ЛЖ к концентрическому ремоделированию (КР) с последующим формированием концентрической (кГЛЖ) и эксцентрической (эГЛЖ) гипертрофии ЛЖ можно рассматривать как своеобразные стадии процесса [6]. Перегрузка

давлением на ранних стадиях ХБП обуславливает высокое распространение кГЛЖ, присоединение объемной перегрузки на момент начала диализной терапии ответственно за формирование эГЛЖ [7]. Помимо гемодинамических причин у пациентов ХБП широко распространены специфические (ренальные) факторы риска развития ГЛЖ, наибольшее влияние при этом оказывает анемия. Ренальная анемия возникает преимущественно из-за недостаточной выработки эритропоэтина почками, что часто усугубляется сопутствующим дефицитом железа и хроническим воспалением, связанным с ХБП.

Распространенность ГЛЖ прогрессивно увеличивается с 16–31% при ХБП I–III стадий и достигает 90% среди пациентов, получающих диализную терапию. При этом концентрическое ремоделирование рассматривается как адаптивный тип, а кГЛЖ и эГЛЖ как дезадаптивные типы ремоделирования ЛЖ (ДРЛЖ) вследствие высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3, 5–9]. В исследовании C.L. de Roij van Zijdewijn et al. (2015) риск внезапной смерти среди пациентов с эГЛЖ в 5,2 раза выше, чем в группе пациентов с кГЛЖ, и в 10,2 раза выше в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ [10].

Наличие ДРЛЖ, выявленное до трансплантации почки, ассоциировано с высоким риском наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин у реципиентов почечного трансплантата как в периоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после операции [11, 12].

Трансплантация почки позволяет значительно улучшить функцию сердца у большинства пациентов, однако для запуска процессов обратного ремоделирования требуется время [13, 14]. В экспериментальном исследовании L. Hagmayer et al. (2023) показано, что трансплантация почки у крыс с хронической болезнью почек улучшает функцию сердца, однако на 16-й неделе эксперимента ГЛЖ все еще сохраняется у большинства подопытных животных [15].

Вместе с тем снижение ударного объема ЛЖ, минутного объема кровообращения, сердечного индекса, увеличение ОПСС, нарушения ритма сердца, диастолическая и систолическая дисфункции, обусловленные ДРЛЖ, могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию почечного трансплантата в ранние сроки после трансплантации.

Таким образом, интерес к исследованию распространенности ГЛЖ среди кандидатов почечного трансплантата возникает в контексте понимания ее потенциального влияния на исходы трансплантации, включая риск ранней дисфункции трансплантата. Исследований, посвященных данному вопросу, в доступных научных базах нами не обнаружено.

Цель исследования: изучить распространенность ДРЛЖ среди кандидатов почечного транс-

плантата, определить их значение в развитии ранней дисфункции трансплантата (РДТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе исследования лежит ретроспективный анализ результатов лечения 650 пациентов с ТСХПН, которым была проведена ТП от живого родственного донора на базе отделения хирургии магистральных сосудов и трансплантации почки ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» за период с января 2018-го по август 2022 г.

Включение больных в исследование проводилось сплошным методом. Критерии включения в исследование: наличие ХБП 5-й стадии; операция ТП от ЖРД. В выборку не вошли пациенты, не имевшие гистосовместимого донора либо не допущенные к трансплантации ввиду наличия хронических фоновых заболеваний в стадии декомпенсации.

Обследование больных проведено на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапе подготовки к операции ТП согласно утвержденному национальному протоколу обследования для кандидатов ТП (приказ МЗ Р. Узбекистан № 179 от 27.06.2022 г., приложение № 2 «Перечень анализов для медицинского обследования живого донора и реципиента»).

Подбор родственной пары «донор–реципиент» проводился с учетом гистосовместимости на основе анализа по системе HLA I–II, также проводился лимфоцитотоксический тест. Определение маркеров гепатитов В, С, ВИЧ, TORCH-комплекса, биохимические и гематологические исследования выполнены в лаборатории ГУ «РСНПМЦХ имени академика В. Вахидова» на автоматических анализаторах BC-5300 (Mindray, China), Vitros-350 (G&G, USA), Maglumi-800 (China).

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковых сканерах GE LOGIQ P6 (General Electric Health Care, США), Philips HD11 XE (Philips Healthcare, США), Toshiba Xario 200 (Toshiba Medical Systems Corp., Япония) с применением секторальных датчиков 3–5 МГц. Программа стандартного трансторакального эхокардиографического (тЭхоКГ) исследования выполнялась согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography) [16]. У пациентов, получающих сеансы гемодиализа, исследование проводилось преимущественно на следующий день после процедуры гемодиализа, таким образом нивелировался фактор объемной перегрузки, связанный с междиализным увеличением объема внеклеточной жидкости.

В результате измерений из парастернального, апикального, субкостального доступов, в М-, В-режимах определялись структурно-геометрические показатели, параметры систолической функции сердца, оценка состояния клапанного аппарата (с применением

импульсно-волнового, постоянно-волнового доплеровского режима).

Линейные показатели исследовались в М-режиме по стандартной методике Penn convention method, определяли: конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, см); конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, см); толщину межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖПс, ТМЖПд, см); толщину задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс, ТЗСЛЖд, см). Индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ) рассчитан по формуле:

$$\text{ИОТ} = 2 \times \text{ТЗСЛЖд} / \text{КДР ЛЖ}.$$

На основании полученных данных проводился расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле, разработанной R.B. Devereux, D.R. Alonso et al. (1986), рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом (ASE), основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6 \text{ (г)}.$$

Результат соотносился с площадью поверхности тела (ППТ) в м² с получением индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Расчет ППТ проводился по методу Gehan & George в соответствии с рекомендациями Европейского руководства по наилучшей практике в области заболевания почек (European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care) [17]:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,0235 \times \text{рост (см)}^{0,7246} \times \text{вес (кг)}^{0,71456}.$$

Критерием ГЛЖ в соответствии с рекомендациями ASE и ЕАЕ считали ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин. Типы гипертрофии и ремоделирования ЛЖ определялись в зависимости от значений ИММЛЖ и индекса относительной толщины (ИОТ) согласно предложенной классификации A. Ganau (1992):

- нормальная геометрия (нормальный ИММЛЖ; ИОТ ≤ 0,42);
- концентрическое ремоделирование (нормальный ИММЛЖ; ИОТ > 0,42);
- концентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ; ИОТ > 0,42);
- эксцентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ и ИОТ ≤ 0,42).

Первичная функция трансплантата отмечена у 539 (82,92%) пациентов. Отсроченная функция трансплантата (необходимость в проведении диализа в течение первых 7 суток после ТП) наблюдалась у 48 (7,38%) пациентов. Замедленная функция трансплантата определялась при 2-кратном повышении креатинина в плазме крови в течение первых 5 суток после операции, наблюдалась у 34 (5,23%) пациен-

тов. В 9 (1,38%) случаях отмечено острое отторжение почечного трансплантата, также в 12 (1,85%) случаях отмечены инфекционные и хирургические осложнения, приведшие к дисфункции или потере трансплантата.

Пациенты с отсроченной и замедленной функцией трансплантата объединены в I группу исследования (n = 82) с ранней дисфункцией почечного трансплантата (РДТ). Для сравнения среди пациентов с первично функционирующим трансплантатом (ПФТ) (n = 539) отобрана II группа (n = 79), сопоставимая по клинито-демографическим показателям.

Статистическая обработка проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation, США).

Соответствие количественных показателей нормальному распределению оценивалось с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае описания показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD), показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента, в случаях отсутствия признаков нормального распределения использовался U-критерий Манна–Уитни.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, при ожидаемом явлении менее 10 нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистическая значимость различий показателей признавалась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста исследуемой когорты составила 33 (27–39) года, преобладали лица молодого возраста (18–44 лет) – $n = 543$ (83,54%). По гендерному составу преобладали лица мужского пола – 476 (73,23%) против 174 (26,7%) женщин. Был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг) / рост (m^2). Медиана ИМТ составила 22,7 кг/ m^2 (20,2; 25,3). Заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа получали 565 (86,92%) пациентов. Медиана длительности ХБП составила 24 (12; 50) мес., диализного стажа – 9 (5; 16) мес. Сосудистый доступ осуществлялся посредством ар-

териовенозной фистулы (АВФ) ($n = 507$; 89,73%) или центрального венозного катетера (ЦВК) ($n = 58$; 10,27%). В 85 (13,08%) случаях ТП выполнена на додиализной стадии заболевания.

Структура нозологических форм заболеваний почек, которые явились причиной развития ТСХПН в нашем исследовании, представлена на рис. 1. В подавляющем большинстве случаев причиной развития ТСХПН в исследуемой когорте пациентов являлся хронический гломерулонефрит ($n = 554$; 85,23%). Среди прочей патологии: по 3 (0,46%) случая диабетической и подагрической нефропатии; по 2 (0,31%) случая – нейрогенный мочевого пузыря, интерстициальный нефрит беременных, люпус нефрит; у одного

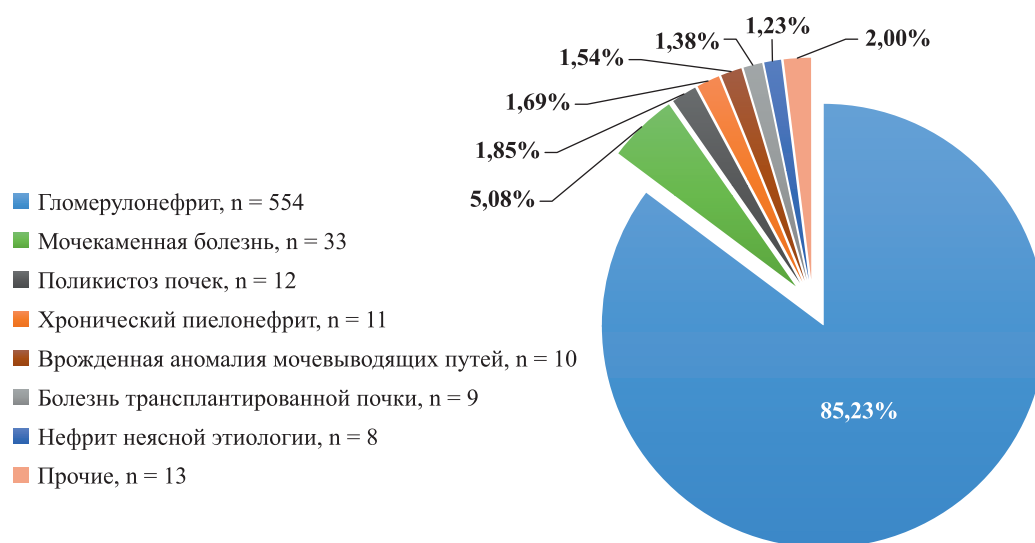


Рис. 1. Структура нозологических форм заболеваний почек

Fig. 1. Classification of kidney diseases



Рис. 2. Распространенность типов ремоделирования ЛЖ

Fig. 2. Prevalence of left ventricular remodeling types

пациента установлен диагноз «синдром Альпорта» – редкая наследственная патология базальных мембран, которая проявляется гематурией и прогрессирующим снижением функции почек.

При изучении распространенности различных форм ремоделирования ЛЖ в изучаемой когорте пациентов выявлено, что наиболее часто встречаемой формой являлась кГЛЖ, обнаруженная у 341 (52,46%) пациента. Также стоит отметить относительно высокое распространение наиболее неблагоприятной формы ремоделирования – эГЛЖ ($n = 174$; 26,77%). Нормальная геометрия ЛЖ выявлена лишь у 49 (7,54%) больных (рис. 2).

В табл. 1 представлены результаты проведенного анализа влияния традиционных (пол, возраст, ИМТ) и ренальных (стаж диализной терапии, вид сосудистого доступа, резидульный диурез, ренальная анемия) факторов риска на распространенность дезадаптивных форм ремоделирования (кГЛЖ + эГЛЖ).

Мужской пол пациентов был ассоциирован с высоким шансом развития кГЛЖ и эГЛЖ (ОШ 2,469; ДИ 95% 1,353–4,505; $p = 0,003$). Возраст и вес пациентов не оказывал достоверного влияния. Ренальные факторы риска оказывали значительное влияние на распространенность дезадаптивного ремоделирования. Так, шансы развития кГЛЖ и эГЛЖ при стаже диализа до 1 года в 5,6 раза ($p < 0,001$), при стаже от 1 до 2 лет в 8 раз ($p < 0,001$) и при стаже более 2 лет в 4,5 раза ($p = 0,005$) выше по сравнению с больными на додиализной стадии. Наличие функционирующей АВФ увеличивало шансы развития кГЛЖ и эГЛЖ в 8 раз ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами на додиализной стадии, где влияние шунтового кровотока

исключалось. Также установлено, что прогрессивное снижение диуреза достоверно увеличивало шансы развития дезадаптивных форм ремоделирования в 4–16 раз ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с сохранным диурезом (>1500 мл/сут). Ренальная анемия рассматривается нами как специфический ренальный фактор риска, но стоит отметить, что и в общей популяции анемия является фактором риска развития ГЛЖ [8]. Шансы развития ДРЛЖ у лиц с анемией в зависимости от ее степени в 2,7–13,8 раза ($p < 0,001$) выше, чем в группе без анемии.

Для следующего этапа исследования нами отобрана группа пациентов с ПФТ, сопоставимая по основным клинико-демографическим показателям с

Таблица 1

Факторный анализ распространенности дезадаптивных форм ремоделирования левого желудочка среди кандидатов почечного трансплантата

Factor analysis of the prevalence of maladaptive left ventricular remodeling among kidney transplant candidates

Показатель	Всего больных с дезадаптивными формами ремоделирования (кГЛЖ + эГЛЖ)						Норм. геометрия	
	n	%	χ^2	p	ОШ	95% ДИ	n	%
Вся когорта (n = 650)	515	79,2					49	7,5
Пол								
Мужчины (n = 476)	395	83	9,13	0,003	2,469	1,353–4,505	28	5,9
Женщины (n = 174)	120	69					21	12,1
Возраст								
До 20 лет (n = 37)	20	54,1					7	18,9
21–44 года (n = 524)	431	82,3	9,686	0,002	4,571	1,802–11,594	33	6,3
45–59 лет (n = 70)	50	71,4	2,143	0,144	2,917	0,872–9,756	6	8,6
60–74 года (n = 19)	14	73,7	0,072	0,789	1,633	0,359–7,432	3	15,8
ИМТ								
ИМТ <18,4 (n = 86)	62	72,1	0,237	0,627	0,722	0,300–1,737	7	8,1
ИМТ 18,5–24,9 (n = 385)	319	82,9					26	6,8
ИМТ 25–29,9 (n = 139)	108	77,7	0,157	0,692	0,8	0,383–1,674	11	7,9
ИМТ >30 (n = 40)	26	65	1,757	0,186	0,424	0,150–1,196	5	12,5
Стаж диализной терапии								
До 12 мес. (n = 364)	308	84,6	23,473	0,001	5,600	2,717–11,543	22	6,0
1–2 года (n = 122)	100	82	16,215	0,001	8,000	2,747–23,301	5	4,1
Более 2 лет (n = 79)	67	84,8	7,896	0,005	4,467	1,616–12,347	6	7,6
Додиализные (n = 85)	40	47,1					16	18,8
Сосудистый доступ								
АВФ (n = 507)	440	86,8	38,223	0,001	8,000	3,891–16,448	22	4,3
ЦВК (n = 58)	35	60,3	0,282	0,596	1,273	0,522–3,105	11	19,0
Резидуальный диурез								
Анурия (n = 93)	86	92,5	21,575	0,001	15,809	3,617–69,101	2	2,2
До 500 мл/сут (n = 304)	264	86,8	34,828	0,001	7,466	3,630–15,358	13	4,3
500–1500 мл/сут (n = 129)	97	75,2	11,828	0,001	3,962	1,741–9,020	9	7,0
>1500 мл/сут (n = 124)	68	54,8					25	20,2
Ренальная анемия								
Легкой степени (n = 193)	138	71,5	7,276	0,007	2,684	1,288–5,595	19	9,8
Средней степени (n = 255)	219	85,9	27,483	0,001	8,093	3,482–18,810	10	3,9
Тяжелой степени (n = 121)	112	92,6	21,866	0,001	13,797	3,857–49,350	3	2,5
Без анемии (n = 81)	46	56,8					17	21,0

группой пациентов с РДТ, полученные данные представлены в табл. 2.

Отсутствие статистически значимых различий по представленным показателям позволило уравнивать их потенциальное влияние на распространенность различных форм ремоделирования и функцию трансплантата между группами исследования. Это условие было необходимым для изучения возможного влияния дезадаптивного ремоделирования левого

желудочка на риск развития ранней дисфункции почечного трансплантата.

Сравнительный анализ результатов ТТЭхоКГ между группами исследования представлен в табл. 3.

Представленные результаты позволяют сделать вывод, что для пациентов с РДТ при дооперационном ЭхоКГ-исследовании характерны дилатация ЛЖ, снижение сократительной способности миокарда, выраженность ГЛЖ, частота выявления недостаточ-

Таблица 2

Сравнительный анализ по основным клинико-демографическим показателям

Comparative analysis by primary clinical and demographic indicators

Показатель	I группа, n = 82 (РДТ)		II группа, n = 79 (ПФТ)		p
Возраст (Ме; Q1; Q3)	32,5	27; 38	33	26; 37,5	0,907
Муж (n/%)	66	80,49	63	79,75	0,908
Жен (n/%)	16	19,51	16	20,25	
ИМТ (М ± SD)	22,99	3,41	22,51	3,41	0,384
Стаж диализной терапии					
До диализа (n/%)	6	7,32	7	8,86	
До 12 мес. (n/%)	51	62,20	41	51,90	0,741
12–24 мес. (n/%)	17	20,73	15	18,99	0,925
Более 24 мес. (n/%)	8	9,76	16	20,25	0,445
Резидуальный диурез					
Анурия (n, %)	18	21,95	17	21,52	0,964
До 500 мл/сут (n, %)	41	50,00	34	43,04	0,904
500–1500 мл/сут (n, %)	15	18,29	22	27,85	0,455
>1500 мл/сут (n, %)	8	9,76	6	7,59	
Ренальная анемия					
Пациенты без анемии (n, %)	8	9,76	10	12,66	
Легкой степени (n, %)	22	26,83	19	24,05	0,713
Средней степени (n, %)	26	31,71	28	35,44	0,786
Тяжелой степени (n, %)	26	31,71	22	27,85	0,670

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей трансторакальной ЭхоКГ у пациентов в зависимости от функции почечного трансплантата

Comparative analysis of transthoracic echocardiogram results in patients depending on kidney graft function

Показатель	I группа, n = 82 (РДТ)		II группа, n = 79 (ПФТ)		p
КДО, мл (М ± SD)	170,74	41,97	154,51	44,76	0,016
КСО, мл (Ме; Q1; Q3)	79	59; 99	64	46,5; 89	0,002
УО, мл (М ± SD)	87,77	23,42	84,70	21,82	0,362
ФВ, % (М ± SD)	51,35	10,45	56,05	8,08	0,002
ТМЖПд, см (Ме; Q1; Q3)	1,5	1,3; 1,8	1,4	1,2; 1,6	0,060
ТЗСЛЖд, см (Ме; Q1; Q3)	1,5	1,3; 1,8	1,4	1,2; 1,65	0,058
иОТС (Ме; Q1; Q3)	0,52	0,41; 0,6	0,52	0,42; 0,62	0,450
ИММЛЖ (Ме; Q1; Q3)	245,13	184,79; 325,33	197,28	150,49; 265,95	0,001
КДР (М ± SD)	5,92	0,87	5,39	0,96	<0,001
КСР (Ме; Q1; Q3)	4	3,5; 4,5	3,7	3,3; 4,2	0,009
НМК II, III (n, %)	47	57,32%	28	35,44%	0,006
НТК II, III (n, %)	41	50,00%	15	18,99%	<0,001
НАоК II (n, %)	3	3,66%	1	1,27%	0,640
СрДЛА, мм рт. ст. (М ± SD)	48,26	18,63	31,92	16,11	<0,001

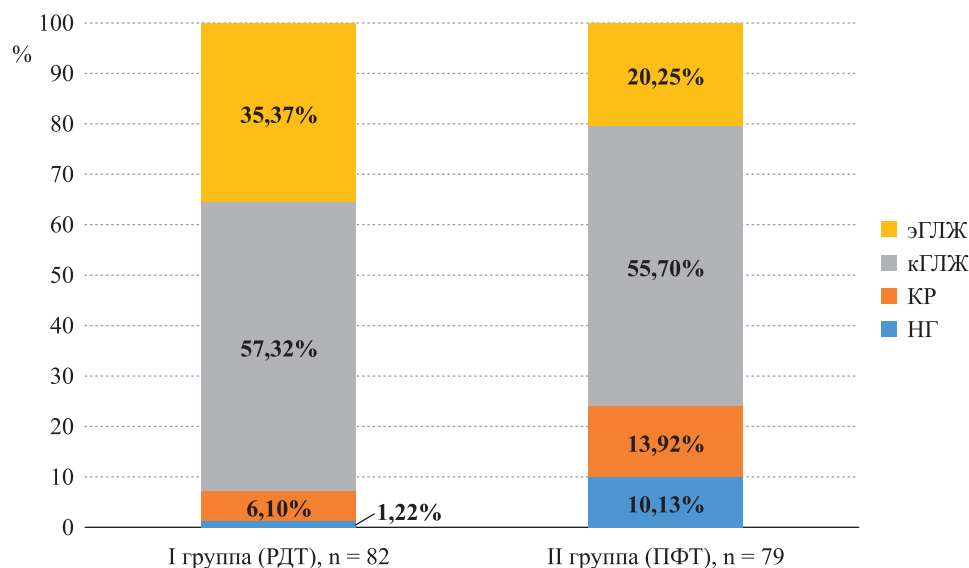


Рис. 3. Распространенность типов ремоделирования ЛЖ в группах исследования

Fig. 3. Prevalence of left ventricular remodeling types in the study groups

Таблица 4

Риски развития ранней дисфункции почечного трансплантата в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ

Risks of developing early allograft dysfunction depending on types of left ventricular remodeling

Показатель	I группа, n = 82 (РДТ)	II группа, n = 79 (ПФТ)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
Нормальная геометрия ЛЖ	1 (1,22%)	8 (10,13%)				
Концентрическое ремоделирование	5 (6,1%)	11 (13,92%)	1,281	0,52	3,64	0,353–37,458
Концентрическая ГЛЖ	47 (57,32%)	44 (55,7%)	3,89	0,049	8,55	1,027–71,134
Эксцентрическая ГЛЖ	29 (35,37%)	16 (20,25%)	6,615	0,011	14,50	1,661–126,570

ности митрального и трикуспидального клапанов, а также выраженность легочной гипертензии.

Сравнительная распространенность дезадаптивных форм ремоделирования в группах исследования представлена на рис. 3. Различия между группами, оцененные при помощи критерия Пирсона, были статистически достоверны ($\chi^2 = 11,497$; $p = 0,01$), что позволило сделать вывод о высокой распространенности кГЛЖ и эГЛЖ в группе пациентов с РДТ.

Расчет количественной меры эффекта выявления дезадаптивных форм ремоделирования ЛЖ показал, что их наличие увеличивает шансы развития РДТ в посттрансплантационном периоде в 8,5 раза для кГЛЖ (95% ДИ 1,027–71,134; $p = 0,049$) и в 14,5 раза для эГЛЖ (95% ДИ 1,661–126,57; $p = 0,011$). Наличие КР не оказывало статистически достоверного влияния на развитие РДТ (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования выявлена высокая распространенность дезадаптивных форм ремоделирования ЛЖ (79,23%) с преобладанием

концентрического типа ГЛЖ (52,46%). Полученные результаты сравнимы с данными литературы, согласно которым ГЛЖ выявляется у 48–84% пациентов с ХБП на додиализной стадии и до 90% пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа [7–9].

Среди факторов риска достоверное влияние на распространенность ДРЛЖ в нашем исследовании оказывали мужской пол ($p = 0,003$), стаж диализной терапии ($p < 0,001$), наличие функционирующей АВФ ($p < 0,001$), снижение диуреза ($p < 0,001$), ренальная анемия ($p < 0,001$). Сведения о влиянии перечисленных факторов на развитие ДРЛЖ, по данным литературы, противоречивы, за исключением ренальной анемии, вклад которой в развитие ГЛЖ подтверждается большинством авторов [5–9, 18, 19]. Кроме того, ренальная анемия является модифицируемым фактором риска развития ДРЛЖ, эффективное лечение которой способно оказать значимое положительное влияние на регресс ГЛЖ [20]. Также имеются данные, что у пациентов с ТСХПН анемия

в большей степени влияет на ремоделирование миокарда, чем показатели АД [18].

Трансплантация почки устраняет необходимость в длительной диализной терапии и улучшает почечную функцию, что, несомненно, способствует регрессу ГЛЖ и других структурных изменений в сердце, что, в свою очередь, приводит к улучшению общей выживаемости и качества жизни пациентов. Несмотря на достижения современной трансплантологии, у части пациентов отмечается дисфункция почечного трансплантата в ранние сроки после операции, встречаемость которой составляет 15–30% при трупной трансплантации и 5–10% при трансплантации от живого донора. Продолжается изучение различных факторов риска РДТ, ассоциированных как с донором, так и с реципиентом. В свою очередь РДТ оказывает значительное влияние на выживаемость трансплантата в отдаленные сроки после операции [21–23].

Нами изучена распространенность различных форм ремоделирования ЛЖ среди кандидатов почечного трансплантата в контексте их потенциально-го влияния на исходы трансплантации, в частности риска ранней дисфункции трансплантата. Установлено, что шансы развития РДТ при наличии кГЛЖ выше в 8,5 раза, эГЛЖ – в 14,5 раза по сравнению с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ. Таким образом, пациенты с ДРЛЖ могут быть отнесены к группе повышенного риска развития РДТ.

Исходя из приведенных данных литературы, результатов собственного исследования, выявленная взаимосвязь подчеркивает высокое значение устранения таких модифицируемых факторов риска ГЛЖ, как симптоматическая артериальная гипертензия, ренальная анемия, что позволит значительно снизить риск развития и прогрессирования ДРЛЖ, и как следствие, улучшить непосредственные результаты трансплантации почки. Кроме того, имеются данные, подтверждающие, что проведение диализной терапии с достижением «сухого веса» пациента, а также контроль за междиализной прибавкой в весе, не превышающей 5% от массы тела, также позволяют добиться регресса ГЛЖ [19].

Одним из перспективных направлений обсуждаемой проблемы является изучение значимости эндогенного кардиотонического стероида маринобуфагенина (MBG) в развитии и прогрессировании ГЛЖ у пациентов с ХБП, в том числе после пересадки почки. Результаты исследования D. Bolignano, M. Greco et al. показали, что уровень MBG у реципиентов почечного трансплантата ниже, чем у пациентов на гемодиализе (HD), но выше, чем у здоровых людей. Было установлено, что уровень MBG напрямую коррелирует с массой миокарда левого желудочка и одновременно является значимым предиктором сердечно-сосудистых и почечных осложнений после трансплантации почки. Авторами предложено рассматривать

MBG как объединяющий фактор патологического ремоделирования сердца и дисфункции почечного трансплантата, определение которого имеет важное прогностическое значение в улучшении оценки кардиоренального риска [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление ДРЛЖ среди кандидатов почечного трансплантата является важным условием предоперационной оценки коморбидности с целью снижения развития риска послеоперационных осложнений, в том числе риска ранней дисфункции почечного трансплантата. Дальнейшее изучение влияния ДРЛЖ на непосредственные результаты трансплантации почки требует проведения многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Xu C, Tsihlis G, Chau K, Trinh K, Rogers NM, Julovi SM. Novel Perspectives in Chronic Kidney Disease-Specific Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (5): 2658. <https://doi.org/10.3390/ijms25052658>.
2. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Cardiovascular Risk after Kidney Transplantation: Causes and Current Approaches to a Relevant Burden. *J Pers Med.* 2022; 12 (8): 1200. <https://doi.org/10.3390/jpm12081200>.
3. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, de Fijter JW, Hoitsma AJ. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int.* 2008 Oct; 21 (10): 985–991. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00717.x.
4. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31 (6): 703–711. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507.
5. Калюжин ВВ, Тепляков АТ, Соловцов МА, Калюжина ЕВ, Беспалова ИД, Терентьева НН. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (4): 120–139. Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Solovtsov MA, Kalyuzhina EV, Bepalova ID, Terentyeva NN. Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios? *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (4): 120–139. [in Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-4-120-139>.
6. Иевлев ЕН, Казакова ИА, Руденко ИБ, Шамова ЛЛ. Анемия и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов на заместительной почечной терапии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 1: 14–26. Ievlev EN, Kazakova IA, Rudenko IB, Shamova LL. Anemia and structural and functional heart conditions in patients undergoing renal replace-

- ment therapy. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 1: 14–26. [in Russ, English abstract]. doi: 10.34014/2227-1848-2023-1-14-26.
7. Maqbool S, Shafiq S, Ali S, Rehman MEU, Malik J, Lee KY. Left Ventricular Hypertrophy (LVH) and Left Ventricular Geometric Patterns in Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) Stage 2–5 With Preserved Ejection Fraction (EF): A Systematic Review to Explore CKD Stage-wise LVH Patterns. *Curr Probl Cardiol*. 2023; 48 (4): 101590. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101590.
 8. Седов ДС, Ребров АП. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почек (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019; 15 (2): 217–221. Sedov DS, Rebrov AP. Cardiac remodeling in patients with chronic kidney disease (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019; 15 (2): 217–221. [in Russ, English abstract].
 9. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, Townend JN, Ferro CJ. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens*. 2023; 37 (1): 1–19. doi: 10.1038/s41371-022-00751-4.
 10. De Roij van Zijdewijn CL, Hansildaar R, Bots ML, Blankstijn PJ, van den Dorpel MA, Grooteman MP et al. Eccentric Left Ventricular Hypertrophy and Sudden Death in Patients with End-Stage Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2015; 42 (2): 126–133. doi: 10.1159/000439447.
 11. Malyala R, Rapi L, Nash MM, Prasad GVR. Pre-Transplant Left Ventricular Geometry and Major Adverse Cardiovascular Events After Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2019; 24: 100–107. doi: 10.12659/AOT.913649.
 12. Pecoits-Filho R, Calice-Silva V. Unchain the heart: impact of left ventricular myocardial hypertrophy regression in kidney transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31 (7): 1025–1026. doi: 10.1093/ndt/gfv424.
 13. Жидкова ДА, Томилина НА, Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ, Ким ИГ, Федорова НД. Динамика гипертрофии миокарда левого желудочка в первые два года после трансплантации почки и факторы, ее определяющие. *Нефрология и диализ*. 2007; 9 (4): 408–421. Zhidkova DA, Tomilina NA, Storozhakov GI, Gendlin GE, Kim IG, Fedorova ND. The dynamics and risk factors of left ventricular hypertrophy at the first and the second years after renal transplantation. *Nephrology and Dialysis*. 2007; 9 (4): 408–421. [In Russ, English abstract].
 14. Qi L, Ni X, Schoepf UJ, Varga SA, McGill L, Wang W et al. Time-dependent cardiac structural and functional changes after kidney transplantation: a multi-parametric cardiac magnetic resonance study. *Eur Radiol*. 2022; 32 (8): 5265–5275. doi: 10.1007/s00330-022-08621-w.
 15. Hagmayer L, Mayer C, Ebert N, Amann K, Daniel C. Experimental renal transplantation in rats improves cardiac dysfunction caused by chronic kidney disease while LVH persists. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1200323. doi: 10.3389/fcvm.2023.1200323.
 16. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Fintuen JA, Foster MC et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32 (1): 1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
 17. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov; 30 (11): 1790–1797. doi: 10.1093/ndt/gfu216.
 18. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med*. 2015; 5 (4): 254–266. doi: 10.1159/000435838.
 19. Строков АГ, Гаврилин ВА, Терехов ВА. Гипертрофия левого желудочка у пациентов на программном гемодиализе. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 12 (3): 48–51. Strokov AG, Gavrilin VA, Terehov VA. Left ventricular hypertrophy in patients on chronic haemodialysis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2010; 12 (3): 48–51. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2010-3-48-51>.
 20. Tian Z, Bergmann K, Kaufeld J, Schmidt-Ott K, Melk A, Schmidt BMW. Left Ventricular Hypertrophy After Renal Transplantation: Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Direct*. 2024; 10 (6): e1647. doi: 10.1097/TXD.0000000000001647.
 21. Ahlmark A, Sallinen V, Eerola V, Lempinen M, Helanterä I. Characteristics of Delayed Graft Function and Long-Term Outcomes After Kidney Transplantation From Brain-Dead Donors: A Single-Center and Multi-center Registry-Based Retrospective Study. *Transpl Int*. 2024; 37: 12309. doi: 10.3389/ti.2024.12309.
 22. Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Delayed Graft Function in Kidney Transplant: Risk Factors, Consequences and Prevention Strategies. *J Pers Med*. 2022 Sep 21; 12 (10): 1557. doi: 10.3390/jpm12101557.
 23. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Макеев ДА, Астапович СА, Журавель ОС, Карапетян ЛР. 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, Karapetyan LR. 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>.
 24. Bolognani D, Greco M, Presta P, Caglioti A, Carullo N, Zicarelli M et al. Marinobufagenin, Left Ventricular Hypertrophy and Residual Renal Function in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2023; 12 (9): 3072. doi: 10.3390/jcm12093072.

Статья поступила в редакцию 01.06.2024 г.
The article was submitted to the journal on 01.06.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-50-54

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ САРКОМЫ КАПОШИ У РЕЦИПИЕНТА СЕРДЦА

М.Т. Беков¹, И.В. Пашков¹, Н.П. Можейко¹, Н.Н. Колоскова¹, К.С. Смирнов¹,
Я.С. Якунин¹, М.В. Ольховская¹, О.М. Цирульников^{1, 2}, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

Саркома Капоши является злокачественным новообразованием, достоверно ассоциированным с вирусом герпеса человека 8-го типа. Ввиду этиологических и патогенетических факторов данный вид опухолей распространен среди пациентов с иммунодефицитом различного генеза. Реципиенты солидных органов являются пациентами группы высокого риска по развитию злокачественных новообразований различных локализаций из-за особенностей последующей медикаментозной иммуносупрессивной терапии. Распространенность саркомы Капоши среди данной категории больных диктует необходимость формирования подходов к своевременной диагностике, эффективному лечению и профилактике возникновения неопластического процесса. В статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения саркомы Капоши проекции черпало-надгортанной складки при помощи эндоскопической электрохирургической станции с аргонным комплексом.

Ключевые слова: эндоскопия, трансплантация сердца, реципиенты сердца, саркома Капоши.

ENDOSCOPIC TREATMENT OF KAPOSI'S SARCOMA IN A HEART TRANSPLANT PATIENT

М.Т. Bekov¹, I.V. Pashkov¹, N.P. Mozheiko¹, N.N. Koloskova¹, K.S. Smirnov¹, Ya.S. Yakunin¹,
M.V. Olkhovskaya¹, O.M. Tsiurulnikova^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Kaposi's sarcoma (KS) is a malignant tumor caused by human herpesvirus 8. Due to etiological and pathogenetic factors, this type of tumor is common among patients with immunodeficiency of various genesis. Solid organ recipients are at a high risk of developing malignant tumors in various locations due to the peculiarities of subsequent drug immunosuppressive therapy. Because KS is so common in this patient cohort, methods for early detection, efficient treatment, and prevention of the neoplastic process must be developed. This paper presents a clinical case of a successful surgical treatment of KS of the aryepiglottic fold using an endoscopic electrosurgical station with an argon complex.

Keywords: endoscopy, heart transplantation, heart recipients, Kaposi's sarcoma.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно отмечается тенденция к увеличению количества выполняемых трансплантаций солидных

органов. Так, в 2022 году в мире было выполнено 157 494 пересадки органов [1]. Саркома Капоши (СК) является злокачественной низкодифференцирован-

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

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

ной опухолью сосудистого происхождения, ассоциированной с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8).

В то же время частота встречаемости СК у реципиентов солидных органов (РСО), которым по жизненным показаниям назначена иммуносупрессивная терапия, значительно выше, чем в общей популяции, и варьирует от 0,2 до 11% [2, 3].

Среди основных форм саркомы Капоши принято выделять:

- классическую СК (идиопатическая, спорадическая, европейская);
- эндемическую СК (африканская);
- эпидемическую СК, ассоциированную со СПИДом;
- иммуносупрессивную СК (возникающая при проведении иммуносупрессивной терапии цитостатиками и иммунодепрессантами) [4, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 40 лет, дотрансплантационный диагноз – дилатационная кардиомиопатия. В августе 2022 года выполнена ортотопическая трансплантация сердца по биатриальной методике. Схема иммуносупрессивной терапии включала такролимус и микофенолата мофетил в подобранных дозировках.

Осенью 2022 года перенес ОРВИ, произведена коррекция иммуносупрессивной терапии – отмена микофенолата мофетила на 3 дня с последующим возобновлением приема препарата. Весной 2023 года повторно перенес ОРВИ, коррекция схемы иммуносупрессии не проводилась.

В июне 2023 года перенес конъюнктивит с субфебрильной температурой.

По данным лабораторных исследований от августа 2023 года: ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, вирусов герпеса человека 1, 2 и 6-го типа – не обнаружено, HHV-8 – положительно.

При проведении планового обследования во время выполнения эзофагогастродуоденоскопии выявлено эпителиальное новообразование в проекции черпало-надгортанной складки справа размерами 30×10×15 мм (рис. 1). Рекомендована консультация оториноларинголога. Выполнена ларингоскопия с взятием материала для морфологического исследования. Заключение морфологического исследования: кавернозная гемангиома.

Пациент приглашен амбулаторно в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова для повторного исследования с взятием материала для гистологического исследования. Выполнена фиброларингоскопия, взята биопсия. Заключение гистологического исследования:

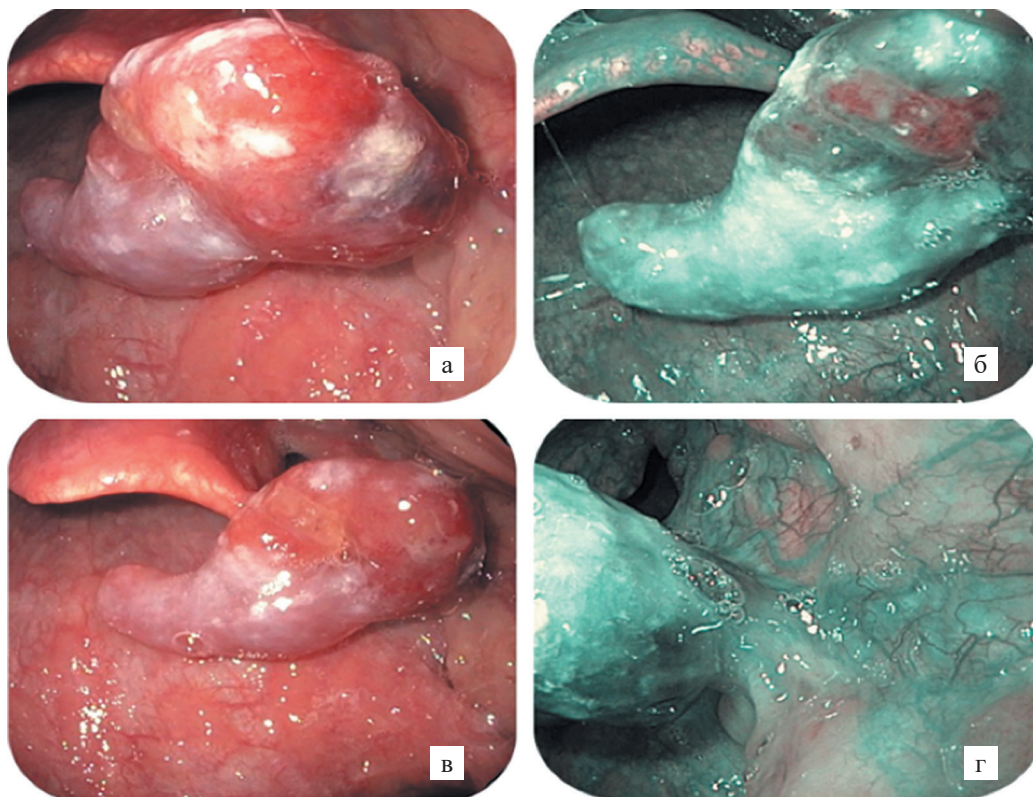


Рис. 1. Саркома Капоши: а, в – диагностика в белом цвете; б, г – осмотр в узкоспектральном режиме (NBI), визуализация зоны основания

Fig. 1. Kaposi's sarcoma: а, в – white color diagnosis; б, г – narrow band imaging (NBI), visualization of the base area

морфологическая картина характерна для саркомы Капоши (рис. 2).

С. York et al. описывают клиническое наблюдение реципиента сердца со случайно диагностированной саркомой Капоши, локализованной в верхних отделах ЖКТ [6]. В статье демонстрируется возникшее профузное кровотечение из желудка, послужившее поводом для проведения эндоскопического вмешательства с гемостатической целью. Во время проведения лечебно-диагностической эндоскопической манипуляции было визуализировано эпителиальное образование сосудистого происхождения. По завершении эндоскопического гемостаза была выполнена биопсия новообразования. По результатам гистологического исследования – саркома Капоши.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует несколько особенностей развития, течения и диагностики новообразований такого рода: во-

первых, это отсутствие клинических проявлений возникшего неопластического процесса; во-вторых, это отсутствие программного скрининга саркомы Капоши.

В доступных источниках мировой литературы не найдено описания методов удаления саркомы Капоши с применением эндоскопических технологий. Есть научные работы, раскрывающие применение обзорной эндоскопии при генерализованных формах, а также применение гастроскопии и колоноскопии [7].

Также описаны кожные формы СК у реципиента почки.

С целью подавления активной сосудистой пролиферации произведена конверсия иммуносупрессивной терапии: такролимус был отменен, а назначен эверолимус в дозе 3,5 мг в сутки с последующим поддержанием концентрации эверолимуса в крови в пре-

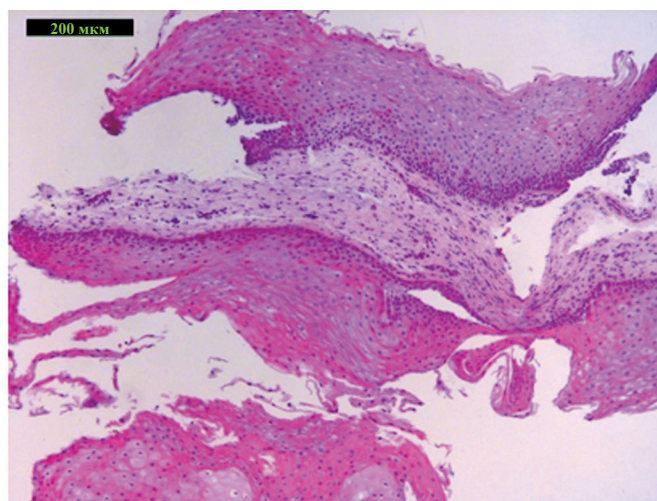
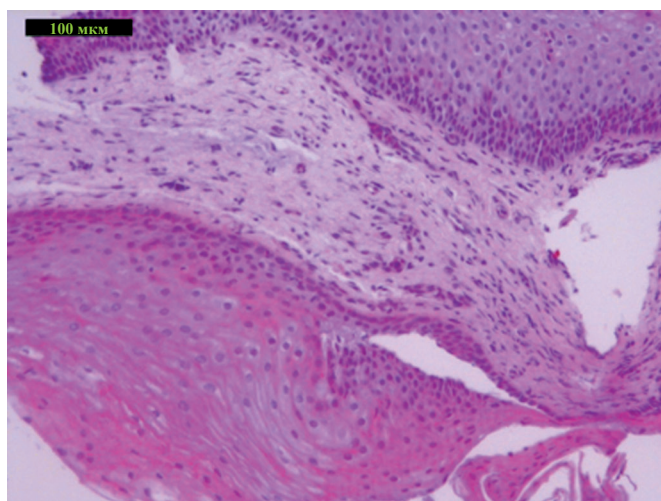


Рис. 2. Гистологическая картина саркомы Капоши

Fig. 2. Histologic picture of Kaposi's sarcoma

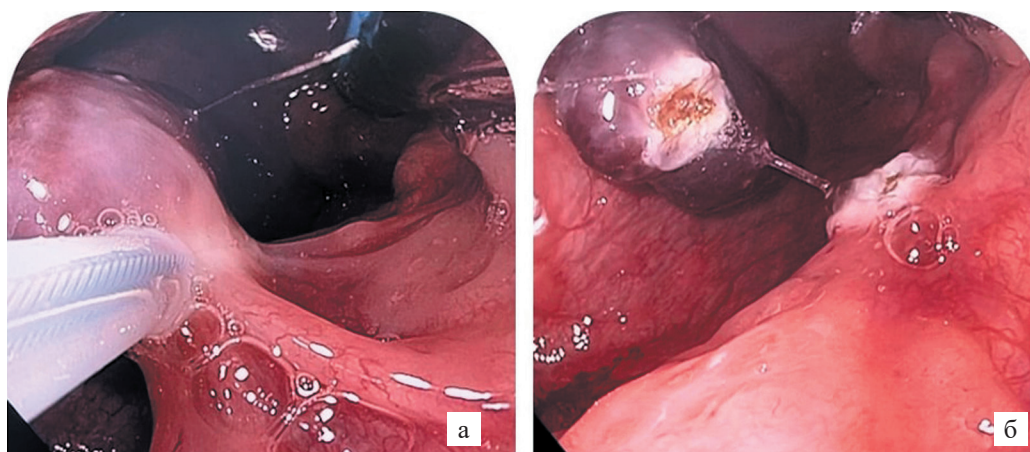


Рис. 3. Этапы удаления саркомы Капоши: а – диатермическая петля фиксирована для удаления; б – белесоватый некроз после удаления

Fig. 3. Stages of Kaposi's sarcoma removal: а – diathermy loop fixed for removal; б – whitish necrosis after removal

делах 4–8 нг/мл. Однако положительный эффект не достигнут. Ввиду снижения функции трансплантата произведены трансплантэктомия и отмена иммуносупрессивной терапии, продолжено лечение программным гемодиализом. На фоне отмены иммуносупрессивной терапии достигнута полная регрессия кожных проявлений СК [8].

По данным клинических рекомендаций по ведению саркомы Капоши от 2020 г., при изолированных формах СК применяются как электрохирургические методы, так и локальное криовоздействие.

В октябре 2023 г. оперативное вмешательство выполнено в условиях операционной под общей анестезией, с использованием гибкого эндоскопа эндоскопической стойки OLYMPUS EXERA III 190 PLUS, с применением режимов NBI, DUAL FOCUS. Удаление выполнялось с помощью электрохирургической

станции ERBE VIO 300D с аргоновым комплексом ERBE APC2 в режиме CUT и COAG (рис. 3). Кровотечения не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Спустя 3 месяца после удаления саркомы Капоши выполнено диагностическое исследование. В зоне удаления визуализируется белесоватый рубец (рис. 4). Из участка рубца взята биопсия для гистологического исследования. По результатам гистологического исследования данных за рецидив саркомы Капоши не выявлено.

Выполнен осмотр зоны удаления опухоли спустя 10 месяцев с использованием эндоскопической стойки OLYMPUS EVIS X1, с эндоцитоскопом GIF-H290EC, с применением режимов TXI, NBI и 100- и 520-кратным увеличением (рис. 5). Выполнено окра-

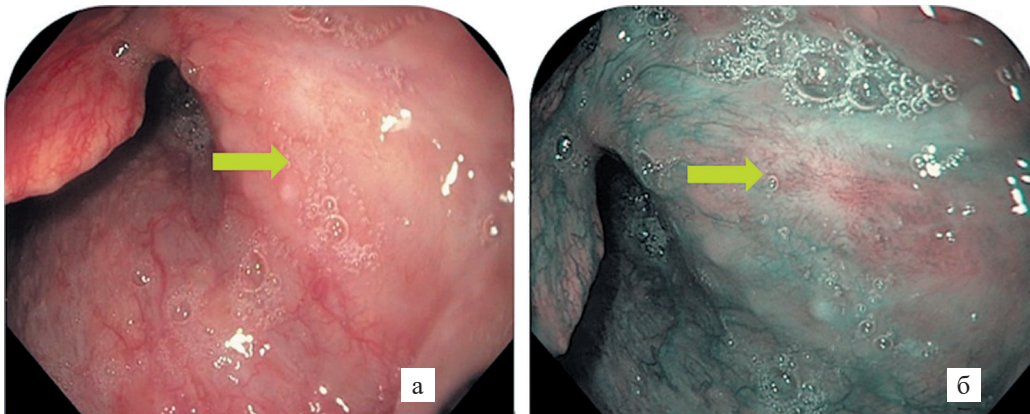


Рис. 4. Зона удаления саркомы Капоши спустя 3 месяца после операции: а – осмотр в белом свете, четко визуализируется белесоватый рубец; б – осмотр в узкоспектральном режиме (NBI) – данных за рецидив нет. Стрелкой указана зона послеоперационного рубца

Fig. 4. Kaposi's sarcoma removal area 3 months after surgery: а – white light examination, a whitish scar is clearly visualized; б – narrow-band imaging (NBI) – no evidence of recurrence. The arrow indicates the postoperative scar area

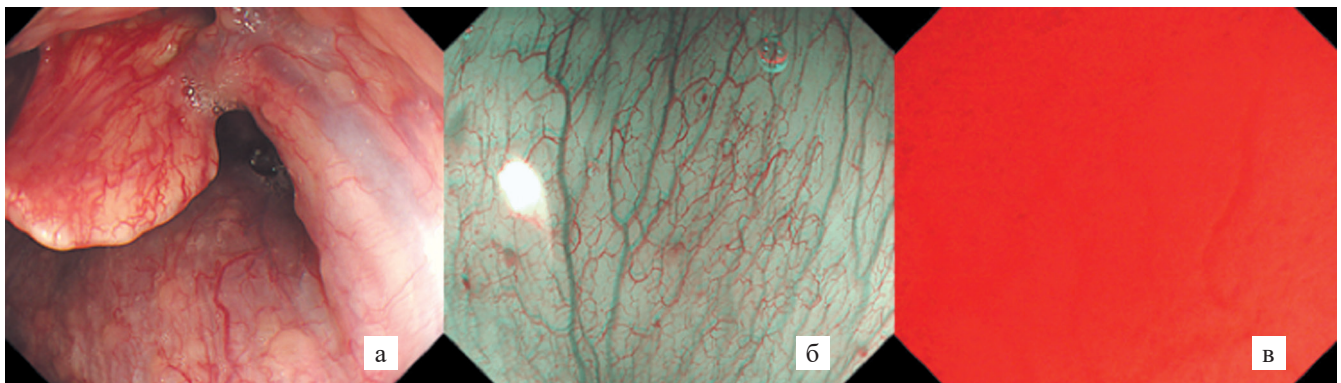


Рис. 5. Зона удаления саркомы Капоши спустя 10 месяцев после операции: а – осмотр в режиме TXI, зона рубца; б – осмотр в узкоспектральном режиме (NBI) со 100-кратным увеличением; в – осмотр при 520-кратном увеличении – патологических клеточных структур не выявлено, данных за рецидив нет

Fig. 5. Kaposi's sarcoma removal area 10 months after surgery: а – examination in TXI mode, scar area; б – examination in narrow-band imaging (NBI) mode at $\times 100$ magnification; в – examination at $\times 520$ magnification – no pathologic cellular structures were detected, no evidence of recurrence

шивание водным раствором метиленового синего. Зона оперативного вмешательства не окрашивается красителем, что является признаком отсутствия патологической эпителиальной ткани. На момент написания статьи срок наблюдения составляет более 10 месяцев, данных за рецидив нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоскопическое удаление локализованных форм саркомы Капоши является достаточно безопасным методом лечения данного заболевания.

При этом применение экспертного класса эндоскопического оборудования (с различными оптическими режимами) является методом диагностики различных новообразований у реципиентов солидных органов в отдаленном послеоперационном периоде. Использование эндоскопического оборудования с увеличительной способностью (эндоцитоскоп) также является дополнительным методом выявления патологических участков в режиме реального времени.

В связи с тем что при наличии трансплантированного сердца в отличие от других органов отмена иммуносупрессивной терапии является фатальной, эндоскопический метод удаления саркомы Капоши может являться альтернативой рутинно применяемому в трансплантологической практике прекращению иммуноподавляющего лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. www.statista.com [Internet]. Estimated number of organ transplantations worldwide in 2022 [cited October 2023]. Available from: <http://www.statista.com/statistics/398645/global-estimation-of-organ-transplantations>.

2. Munoz P, Alvarez P, de Ory F, Pozo F, Rivera M, Bouza E. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: importance of seroconversion against HHV-8. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81 (4): 293–304. doi: 10.1097/00005792-200207000-00005.
3. Gobitti C, De Vivo F, Franchin G, Minatel E, Innocente R, Trovò MG. Kaposi's sarcoma in a heart transplant patient. *Acta Oncol*. 1998; 37 (7–8): 769–770. doi: 10.1080/028418698430188.
4. Esser S, Schöfer H, Hoffmann C, Claßen J, Kreuter A, Leiter U et al. S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022; 20 (6): 892–904. doi: 10.1111/ddg.14788.
5. Fu L, Tian T, Wang B, Lu Zh, Gao Y, Sun Y et al. Global patterns and trends in Kaposi sarcoma incidence: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2023; 11 (10): e1566–e1575. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00349-2.
6. York C, Stratton L, Hodges J, Lei Y, Doran A. S2598 Gastric Kaposi Sarcoma Presenting as Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage in a Heart Transplant Patient. *The American Journal of Gastroenterology*. 2022; 117 (10S): e1723. doi: 10.14309/01.ajg.0000867032.40405.0a.
7. Weprin L, Zollinger R, Clausen K, Thomas FB. Kaposi's sarcoma: endoscopic observations of gastric and colon involvement. *J Clin Gastroenterol*. 1982; 4 (4): 357–360.
8. Сапожников АД, Перлина АД, Дымков ИИ. Регрессия саркомы Капоши после длительного лечения ингибиторами m-TOR и полной отмены иммуносупрессии у реципиента после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (2): 121–124. Sapozhnikov AD, Perlina AD, Dymkov IN. Kaposi's sarcoma regression after long term treatment of m-TOR inhibitors and cancellation of immunosuppressive therapy in patient after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (2): 121–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-2-121-124>.

Статья поступила в редакцию 22.07.2024

The article was submitted to the journal on 22.07.2024

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТУ С ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКОЙ, ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В. Шабунин^{1, 2}, З.А. Багателья^{1, 2}, П.А. Дроздов^{1, 2}, А.Г. Комарова¹, С.А. Близнюк¹, Г.С. Михайляну², С.А. Астапович¹, Е.Ю. Астапович¹, В.А. Цуркан¹, Ю.И. Митченко¹, П.Е. Пазенко³

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

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

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель: трансплантация органов является высокоэффективным и зачастую единственным возможным методом радикального лечения терминальных заболеваний, значительно повышающим выживаемость и качество жизни пациентов. В то же время реципиенты имеют больший риск возникновения сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также подвержены декомпенсации уже имеющихся заболеваний. Профилактика и лечение этих состояний становятся критически важными задачами трансплантологии, требующими мультидисциплинарного взаимодействия. **Материалы и методы.** В статье представлен клинический случай лечения пациента с хронической болезнью почек 5-й стадии, сопутствующими кардиологическими патологиями и диагностированным в дальнейшем гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза печени в исходе вируса гепатита С. Грамотное взаимодействие и проведение bridge-терапии позволили осуществить успешную последовательную трансплантацию почки и печени с дальнейшими удовлетворительными результатами. **Заключение.** Наш опыт лечения показал эффективность и необходимость мультидисциплинарного подхода, своевременной диагностики, коррекции терапии при проведении трансплантации и дальнейшем лечении пациентов с терминальными заболеваниями множественных органов.

Ключевые слова: трансплантация, хроническая болезнь почек, гепатоцеллюлярный рак, гемодиализ, bridge-терапия.

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

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

CLINICAL CASE OF LIVER TRANSPLANTATION IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT WITH HEPATOCELLULAR CANCER AND CORONARY ARTERY DISEASE

A.V. Shabunin^{1, 2}, Z.A. Bagatelia^{1, 2}, P.A. Drozdov^{1, 2}, A.G. Komarova¹, S.A. Bliznyuk¹, G.S. Michailyants², S.A. Astapovich¹, E.Yu. Astapovich¹, V.A. Tsurkan¹, Yu.I. Mitchenko¹, P.E. Pazenko³

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: organ transplantation is a highly effective and often the only possible definitive treatment for terminal diseases, significantly improving patient survival and quality of life. However, recipients have a higher risk of developing cardiovascular and oncological diseases, and are susceptible to decompensation of pre-existing diseases. Prevention and treatment of these conditions are becoming critical tasks in transplantology, requiring multidisciplinary collaboration. **Materials and methods.** This article presents a clinical case of the treatment of a patient with stage 5 chronic kidney disease, concomitant cardiologic pathologies and subsequently diagnosed hepatocellular cancer on the background of hepatitis C-related liver cirrhosis. Competent interaction and bridge therapy yielded successful consecutive kidney and liver transplantation with satisfactory outcomes. **Conclusion.** Our treatment experience has shown the effectiveness and necessity of a multidisciplinary approach, early diagnosis, therapy modification during transplantation and further treatment of patients with end-stage multiple organ dysfunction.

Keywords: *transplantation, chronic kidney disease, hepatocellular cancer, hemodialysis, bridge therapy.*

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация – уникальный и высокоэффективный метод лечения терминальных заболеваний ряда органов и систем. Пересадка почки позволяет в два раза увеличить общую пятилетнюю выживаемость больных ХБП 5-й стадии по сравнению с остальными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) и значительно улучшить качество жизни данной категории пациентов [1–3]. Трансплантация печени является единственным радикальным лечением многих связанных с ней заболеваний в терминальной стадии, обеспечивающим превосходные непосредственные и отдаленные результаты, и на сегодняшний день не имеет схожих по эффективности альтернатив [4, 5]. Немногим более полувека назад трансплантация солидных органов существовала как экспериментальное направление с единичными успешными наблюдениями в клинике, однако сегодня благодаря достижениям научно-технического прогресса и развитию иммунологии, генетики, хирургических технологий данная область стала реальной клинической практикой множества центров во всем мире. Современная иммуносупрессивная терапия позволяет «таргетно» блокировать аллоиммунный ответ, не вызывая при этом выраженного иммунодефицита, хорошо переносится реципиентами, однако и она не лишена нежелательных явлений [6–8]. Реципиенты солидных органов находятся в группе повышенного сердечно-сосудистого и онкологического риска, в

большей степени подвержены декомпенсации существующих заболеваний и возникновению таковых *de novo*. Профилактика и лечение этих заболеваний – важная задача современной трансплантологии, требующая грамотного решения от мультидисциплинарной команды специалистов. Представленное нами клиническое наблюдение в очередной раз подчеркивает актуальность вышесказанного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент Б., мужчина 65 лет, поступил в кардиологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина 20 декабря 2023 года в связи с жалобами на нестабильную работу сердца, общую слабость, рецидивирующее повышение артериального давления.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2005 года страдает артериальной гипертензией, достигающей значений 200/100 мм рт. ст. В 2014 году отметил появление отеков на ногах, прогрессирующую слабость, тошноту, рвоту. При амбулаторном обследовании выявлено повышение креатинина до 1300 мкмоль/л, что потребовало госпитализации по витальным показаниям. Установлен диагноз «хроническая болезнь почек 5-й стадии в исходе гипертонического нефроангиосклероза». В августе 2014 г. сформирована артериовенозная фистула, инициировано лечение программным гемодиализом. Пациент был проинформирован о необратимости заболевания и преимуществах аллотрансплантации почки перед другими видами ЗПТ. Обследован и включен

в лист ожидания. В ходе обследования на наличие РНК вируса гепатита С выявлен положительный результат, при этом клинических, лабораторных и инструментальных признаков поражения печени не выявлено. 21.11.2015 выполнена аллотрансплантация трупной почки (АТП) от донора с констатированной смертью головного мозга. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, функция трансплантата немедленная, удовлетворительная, выписан с креатинином 120 мкмоль/л. В последующем на длительный прием была рекомендована тройная поддерживающая иммуносупрессивная терапия по классической схеме: такролимус пролонгированный (с поддержанием целевой концентрации 7–10 нг/мл), микофеноловая кислота 360 мг 2 раза в сутки и метилпреднизолон 4 мг 1 раз в сутки. В ходе динамического наблюдения развития значимой дисфункции почечного трансплантата, острого отторжения выявлено не было.

Из анамнеза также известно, что артериальное давление длительно поддерживалось в целевом диапазоне (130–139/70–79 мм рт. ст.) на фоне приема амлодипина 5 мг 2 раза в сутки и доксазозина 4 мг 2 раза в сутки. В 2015 году в рамках обследования перед АТП выполнялась коронарография, по результатам которой гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий выявлено не было. С 2015 года верифицирован посттрансплантационный сахарный диабет, длительное время принимал вилдаглиптин, но в связи со стойкой компенсацией углеводного обмена с лета 2023 года сахароснижающая терапия отменена. В связи с наличием вторичного гиперпаратиреоза и электролитных нарушений, опосредованных хронической болезнью почек и постоянной иммуносупрессивной терапией, также длительное время принимает препараты кальция 1000 мг в сутки, калия 99 мг 1 раз в сутки, магния 500 мг 1 раз в сутки и витамин D 10 000 ЕД 1 раз в 2 дня. Ввиду ранее верифицированной дислипидемии, с целью профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий принимает питавастатин 4 мг и эзетимиб 10 мг в сутки. В 2017 году в ходе амбулаторного обследования в биохимическом анализе выявлено повышение печеночных трансаминаз (до 200 ЕД/л), общего билирубина до 56 ммоль/л. Выполнена ультрасонография печени – выявлены изменения, указывающие на развитие цирроза. В крови также определяется репликация вируса гепатита С. Консультирован гепатологом – на фоне назначенной гепатопротекторной терапии достигнута компенсация печеночной недостаточности. Консультирован инфекционистом – назначена противовирусная терапия (ПВТ) по схеме: софосбувир/даклатасвир. На фоне приема ПВТ за 6 месяцев достигнут стойкий вирусологический ответ – ПЦР на HCV от 01.02.2018 отрицательный.

При осмотре на момент поступления состояние пациента средней тяжести, стабильное, сознание ясное. Рост 170 см, вес 70 кг, ИМТ 24,2 кг/м², температура тела 36,7 °С, АД 142/93 мм рт. ст., ЧСС 62 уд/мин. Пульс ритмичный. Отмечается пастозность стоп. Аускультативно дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные.

Электрокардиографическое исследование от 20.12.2023: синусовый ритм, ЧСС 66 уд/мин. Отмечается выраженное отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Атриовентрикулярная блокада I-й степени. Одиночная предсердная экстрасистолия по типу бигеминии.

Эхокардиография от 20.12.2023: глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса по Симпсону 67%). Локальная сократимость не нарушена. Выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка (межжелудочковая перегородка 12 мм, задняя стенка левого желудочка 12 мм, индекс массы миокарда левого желудочка – 119 г/м²), диастолическая дисфункция по модели аномальной релаксации. Створки клапанов уплотнены, кальциноз некоронарной створки аортального клапана. Незначительная пульмональная, митральная и трикуспидальная регургитация. Камеры сердца не расширены. Признаки гиповолемии. Давление в ЛА не повышено (Р систолическое в ЛА по трикуспидальной регургитации 28 мм рт. ст.). Жидкость в полости перикарда и плевральных полостях не определяется.

Суточное мониторирование артериального давления от 21.12.2023: зарегистрирована стабильная систоло-диастолическая артериальная гипертензия в течение суток. Степень ночного снижения АД: САД – найтпикер, ДАД – диппер. Показатели за сутки: среднее значение САД – 156, ДАД – 87, ПАД – 69 (высокая). Ввиду неконтролируемой артериальной гипертензии была усилена гипотензивная терапия в объеме: амлодипин заменен на лерканидипин 20 мг 1 раз в сутки, продолжен прием доксазозина 4 мг 2 раза в сутки, к терапии добавлен валсартан + сакубитрил 50 мг 2 раза в сутки.

Холтеровское мониторирование ЭКГ от 22.12.2023: за время исследования основной ритм синусовый со средней ЧСС 54 уд/мин. Максимальная ЧСС 85 уд/мин в 13:17. Минимальная ЧСС 42 уд/мин в 06:25. На этом фоне зафиксированы 213 полиморфных (2 морфологии) желудочковых экстрасистол, в т. ч. 6 парных, 10 эпизодов бигеминии, 674 наджелудочковые экстрасистолы, в т. ч. 21 парная и 7 коротких (макс. 9 комплексов) неустойчивых пробежек наджелудочковой тахикардии с максимальной частотой 144 уд/мин. В 4:17 и 5:22 на фоне постоянной А-В-блокады I ст. PQ до 0,25 с, зарегистрированы эпизоды А-В-блокады III ст. (идиовентрикулярный

ритм продолжительностью до 5 комплексов с частотой 40 уд/мин. и А-В-диссоциация). Длительных пауз достоверной диагностически значимой динамики сегмента ST не выявлено. Максимальный RR = 1,738 с в 0:22.

Консультирован аритмологом: показаний для имплантации кардиостимулятора на момент осмотра не выявлено. Перед проведением хирургического вмешательства рекомендовано провести повторное ХМ ЭКГ, при большом объеме хирургического лечения рассмотреть установку временного ЭКС при наличии показаний. Показаний к назначению антиаритмической терапии нет.

В лабораторных исследованиях обращает на себя внимание повышение уровня креатинина до 319 мкмоль/л, мочевины до 29 ммоль/л. Нулевая концентрация такролимуса от 21.12.2023: 10,3 нг/мл. УЗИ почечного трансплантата от 21.12.2023: жидкостных скоплений в ложе пересаженной почки, значимого расширения чашечно-лоханочной системы не выявлено. Размеры трансплантата: 99×57 мм, контуры четкие, ровные. Почечные артерия и вена без признаков стеноза/тромбоза, кровотоков несколько обеднен на уровне коркового слоя. Индекс резистентности на уровне сегментарных артерий – 0,9. Для уточнения причины дисфункции почечного трансплантата 21.12.2023 выполнена пункционная биопсия, по результатам которой выявлен острый канальцевый некроз, признаки хронической трансплантационной нефропатии. Развития острого отторжения не зафиксировано. Клиническая картина расценена как развитие преренальной ОПН и нефротоксичности ингибитора кальциневрина, назначена инфузионная терапия, доза такролимуса редуцирована. Креатинин к моменту выписки (29.12.2023) – 146 мкмоль/л, мочевина 13 ммоль/л.

Липидный профиль от 20.12.2023: триглицериды общие 0,86 ммоль/л, ЛПВП 1,45 ммоль/л, ЛПНП 3,57 ммоль/л, холестерин общий 5,11 ммоль/л. На фоне приема питавастатина 4 мг и эзетимиба 10 мг уровень ХС ЛПНП выше целевых значений, что потребовало коррекции гиполипидемической терапии. Учитывая возможные лекарственные взаимодействия, у пациента с трансплантированной почкой препаратом выбора является инклисиран.

Учитывая наличие в анамнезе посттрансплантационного сахарного диабета и зафиксированного в ходе госпитализации повышения уровня глюкозы натощак до 7,9 ммоль/л, консультирован эндокринологом, назначена терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Даны рекомендации по рациональному питанию с ограничением быстроусвояемых углеводов.

Консультирован гепатологом по поводу цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. УЗИ гепатобилиарной зоны от 24.12.2023: выявле-

ны УЗ-признаки диффузных изменений печени, характерных для цирроза. Портальная гипертензия. Асимметрия печени за счет значительного уменьшения левой доли. Объемное образование S4–S5, подозрение на развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Спленомегалия. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 25.12.2023: печень не увеличена, контур неровный, мелкобугристый, обычной плотности 55–65 ед. В левой доле отмечается раннее контрастирование ветвей портальной вены за счет артериовенозного шунтирования на фоне фиброзных изменений, неоднородной структуры за счет образования (S5) размерами 52×61 мм, слабо накапливающее КВ по периферии с признаками вымывания в отсроченную фазу. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Отмечаются портогастральные, портоспленальные коллатерали. Расширение вен пищевода. Воротная вена 19 мм (рис. 1). Уровень альфа-фетопротейна (АФП) от 26.12.2023: 67,02 нг/мл. По совокупности наличия цирроза печени, типичной КТ-картины и повышения АФП установлен диагноз «гепатоцеллюлярная карцинома печени». Показаний к выполнению пункционной биопсии нет.

В связи с впервые выявленным злокачественным новообразованием проведен онкологический консилиум. Рекомендовано выполнение ПЭТ КТ с последующим определением тактики лечения. Выполнено ПЭТ КТ – отдаленных метастазов не выявлено.



Рис. 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Признаки цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, портальная гипертензия

Fig. 1. CT scan of abdominal organs with intravenous contrast. Signs of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, portal hypertension

В соответствии с современными стандартами лечения больных ГЦР метод выбора в данном случае – хирургическое лечение, при этом, согласно литературным данным, при компенсированном циррозе печени (класс А по СТР) хирургическая резекция новообразования и трансплантация печени демонстрируют сравнимые отдаленные онкологические результаты. В данном случае ввиду особенностей локализации опухоли для ее удаления R-0 потребовался бы большой объем резекционного вмешательства, что несет повышенный риск развития осложнений у пациента с цирротически измененной печенью, декомпенсации печеночной недостаточности, усугубления портальной гипертензии. В то же время размер опухоли печени превосходит принятые как «золотой стандарт» во многих трансплантационных центрах «миланские критерии», что могло бы послужить аргументом против трансплантации печени [9]. Тем не менее, согласно прогностическому индексу Metroticket 2,0, прогнозируемая пятилетняя выживаемость после пересадки печени составила 78,3%, что является абсолютно приемлемым значением [10]. Также, учитывая отсутствие необходимости назначения постоянной иммуносупрессивной терапии *de novo*, наиболее подходящим для данного пациента радикальным лечением гепатоцеллюлярного рака признана трансплантация печени.

Пациент повторно госпитализирован 09.01.2024 в ГКБ им. С.П. Боткина с целью обследования по программе кандидата на ортотопическую трансплантацию печени (ОТП). Выполнены ЭГДС, ФКС, УЗИ вен нижних конечностей – противопоказаний к ОТП не выявлено.

Учитывая возраст пациента, хроническую болезнь почек 5-й стадии в анамнезе, дислипидемию,

посттрансплантационный сахарный диабет, длительный стаж курения и артериальной гипертензии, длительный прием иммуносупрессивной терапии, в рамках обследования по программе кандидата на трансплантацию печени пациенту было показано обследование с целью функциональной оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Выполнена стресс-эхокардиография с физической нагрузкой (велозргометрия): исходно зоны нарушения локальной сократимости не выявлены, КДО 95 мл, ФВ 60%. На высоте нагрузки зарегистрированы нарушения ритма сердца (по данным ЭКГ-записи – пробежки неустойчивой наджелудочковой тахикардии (до 6 комплексов), желудочковая экстрасистолия, в т. ч. 1 короткая (3 комплекса) неустойчивая пробежка ЖТ). После восстановления ритма зарегистрированы две зоны нарушения локальной сократимости: гипокинез базального и среднего заднебокового сегментов, клинически без болевых ощущений. 10.01.2024 выполнена коронарография, выявлены гемодинамически значимые стенозы передней нисходящей артерии (80% в среднем сегменте), правой коронарной артерии (70% в проксимальной трети), задней межжелудочковой ветви (субтотальное поражение) (рис. 2, а). Таким образом, у пациента верифицирована ишемическая болезнь сердца: безболевая ишемия миокарда. Учитывая данные коронарографии и стресс-эхокардиографии, было принято решение выполнения чрескожного коронарного вмешательства в объеме транслуминальной баллонной ангиопластики и стентирования ЗМЖВ и ПКА стентами Promus Premier 2,25×28 мм и Promus Premier 4,0×28 мм соответственно с положительным ангиографическим эффектом (рис. 2, б). Для оценки функциональной значимости атеросклеротического



Рис. 2. Коронароангиограмма: а – определяются многоуровневые стенозы ПКА, ЗМЖВ, ПНА; б – в зону стенозов ЗМЖВ и ПКА позиционированы и имплантированы коронарные стенты Promus Premier 2,25×28 мм и Promus Premier 4,0×28 мм

Fig. 2. Coronary angiogram: а – multilevel stenoses of the RCA, LMDV, LAD are determined; б – coronary stents Promus Premier 2.25×28 mm and Promus Premier 4.0×28 mm

поражения передней нисходящей артерии повторно выполнена стресс-эхокардиография – проба отрицательная. Показаний для повторной реваскуляризации на момент обследования не выявлено. Пациенту назначена двойная антитромбоцитарная терапия на срок не менее 3 месяцев.

Увеличение времени ожидания трансплантации ввиду стентирования коронарных артерий и необ-

ходимости приема двойной антитромбоцитарной терапии могло бы привести к прогрессии опухоли и неудовлетворительным онкологическим результатам впоследствии. В этой связи принято решение о выполнении bridge-терапии, методом выбора явилась селективная трансартериальная химиоэмболизация опухоли печени с лекарственно насыщаемыми микросферами DC Bead 100–300 микрон с доксорубицином 50 мг, которая была выполнена 16.01.2024. Ангиограмма представлена на рис. 3.

По прошествии 3 месяцев с момента чрескожного коронарного вмешательства пациент переведен в активный лист ожидания трансплантации печени. Повторно консультирован кардиологом, трансплантологом, нефрологом, гепатологом – скорректирована схема иммуносупрессивной терапии (отмена препаратов микофеноловой кислоты перед обширным хирургическим вмешательством). Функция трансплантата почки удовлетворительная.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

18.05.2024 в отделение трансплантации поступила информация о потенциальном доноре с констатированной смертью головного мозга. Донор мужчина, 66 лет, рост 180 см, вес 92 кг, причина смерти: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Показатели АСТ, АЛТ, общего билирубина, креатинина, мочевины – в пределах нормы. Время нахождения на ИВЛ – 72 часа.

При визуальной оценке в ходе мультиорганного изъятия печень средних размеров, поверхность ее гладкая, блестящая, при проведении пальцем отмечается желтоватый след. Консистенция плотно-эластическая, сосудистая анатомия стандартная (тип I по Michels). Выполнено экспресс-гистологическое исследование: макровезикулярный стеатоз 40–50%. Орган признан пригодным к трансплантации, которая была незамедлительно предложена пациенту. Учитывая принадлежность донора к категории субоптимальных и пограничные характеристики трансплантата печени, определены показания к выполнению двойной гипотермической оксигенированной перфузии (DHOPE) с использованием аппарата искусственного кровообращения после доставки органа в операционную отделения трансплантации (рис. 4). Общее время холодной консервации составило 5 часов 13 минут, из них последние 2 часа 10 минут составило выполнение DHOPE. АСТ перфузата на 30-й минуте процедуры составило 934 ЕД/л, АЛТ – 523 ЕД/л.

При планировании операции было очевидно, что полное пережатие нижней полой вены, предусматриваемое классической техникой ортотопической трансплантации печени, могло бы привести к гемодинамическим изменениям в течение асептического периода у пациента с тягостным кардиологиче-

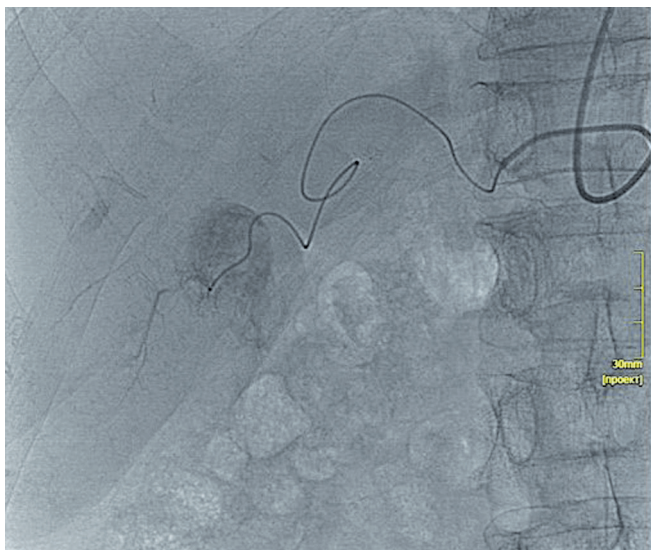


Рис. 3. Селективная трансартериальная химиоэмболизация опухоли печени

Fig. 3. Selective transarterial chemoembolization of liver tumor

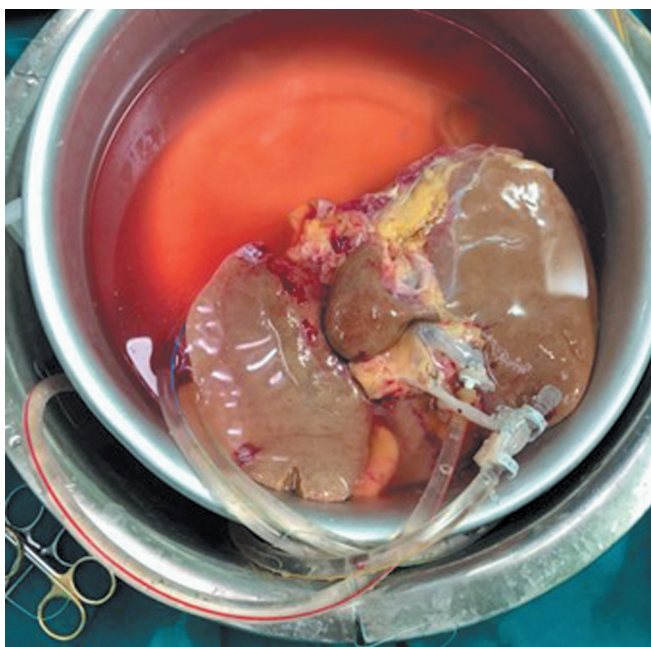


Рис. 4. Двойная гипотермическая оксигенированная перфузия трансплантата печени (DHOPE)

Fig. 4. Dual hypothermic oxygenated liver graft perfusion (DHOPE)

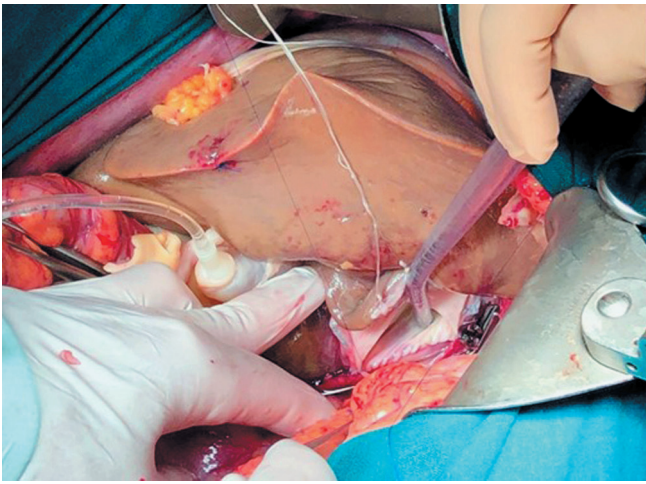


Рис. 5. Трансплантация печени: кавальная реконструкция по методике Belghiti

Fig. 5. Liver transplantation: caval reconstruction using the Belghiti technique

ским анамнезом. Ввиду этого принято решение о выполнении гепатэктомии с сохранением нижней полой вены и последующей кавальной реконструкцией по методике Belghiti (рис. 5).

Гепатэктомия выполнена без технических трудностей. Трансплантат помещен в рану, последовательно сформированы анастомозы нижней полой и воротной вен. После внутривенного введения метилпреднизолона 500 мг выполнена реперфузия: печень быстро окрасилась в вишневый цвет, приобрела удовлетворительный тургор. Развития постреперфузионного синдрома не отмечено. Артериальная реконструкция выполнена по типу «конец в конец» с лигированием гастродуоденальной артерии. Билиарная реконструкция – концевой холедохоальный анастомоз узловым швом PDS 6-0. Общее время оперативного вмешательства составило 5 часов 38 минут, объем кровопотери – 900 мл. Ранний послеоперационный период без осложнений. Длительность нахождения пациента в реанимации составила 48 часов. Пиковая концентрация АСТ – 1232 ЕД/л, АЛТ – 1923 ЕД/л, что соответствует умеренной степени ишемически-реперфузионного повреждения. Развития ранней дисфункции трансплантата не отмечено. Иммуносупрессивная терапия выполнялась по стандартной схеме: индукция базиликсимабом с введением (возвращением) пролонгированного такролимуса с 3-х послеоперационных суток. Общая длительность стационарного лечения составила 13 суток, функция обоих трансплантатов удовлетворительная. По прошествии 3 недель после заживления раны в схему иммуносупрессии внедрен ингибитор mTOR эверолимус с поддержанием целевой концентрации 4–6 нг/мл и снижением целевой концентрации такролимуса до 3–5 нг/мл.

Пероральный прием метилпреднизолона продолжен в дозе 4 мг 1 раз в сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При динамическом наблюдении через 3 месяца состояние пациента стабильное, удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Несмотря на перенесенные вмешательства и выраженный коморбидный фон, ведет активный образ жизни. Функция трансплантатов печени и почки удовлетворительная, креатинин 120 мкмоль/л. Уровень АФП: 4 нг/мл, по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием признаков рецидива гепатоцеллюлярного рака не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении описана история пациента, прогноз которого был бы крайне неблагоприятным без грамотного и комплексного оказания медицинской помощи. Длительно существующая неконтролируемая гипертоническая болезнь стала причиной развития нефроангиосклероза, и как следствие – терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Выполнение трансплантации почки являлось оптимальным лечением, позволившем пациенту вернуться к полноценной жизни на длительное время (более 8 лет), чего вряд ли было бы возможно достичь на программном гемодиализе. Тем не менее нежелательным эффектом постоянной иммуносупрессивной терапии, несмотря на адекватно проводимую медикаментозную профилактику, явилось развитие обструктивной ИБС, сахарного диабета, прогрессирование хронического вирусного гепатита С с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В ходе госпитализации по поводу патологии сердечно-сосудистой системы один человек стал пациентом как минимум для 7 специалистов разного профиля (кардиолог, трансплантолог, гепатолог, нефролог, эндокринолог, онколог, рентгенэндоваскулярный хирург), которые не только подобрали лечение уже известных патологий, но и диагностировали как минимум 2 конкурирующих жизнеугрожающих состояния: многососудистое поражение коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами и злокачественное новообразование печени. Оптимальным лечением цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы была признана трансплантация, однако ее выполнение без предварительной коррекции обструктивной ИБС могло привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям. Применение минимально инвазивного чрескожного стентирования коронарных артерий обеспечило эффективное лечение и быструю реабилитацию больного, а bridge-терапия посредством ТАХЭ образования печени позволила сдержать прогрессию опухоли, тем самым дав возможность

проведения трансплантации печени в рамках приемлемых критериев, гарантирующих удовлетворительную общую и безрецидивную выживаемость.

В действительности реципиенты солидных органов могут быть подвержены риску возникновения множества специфических осложнений, риск которых повышается как вследствие их основного заболевания, так и ввиду постоянного иммуносупрессивного режима. В связи с этим общемировой тенденцией является организация трансплантационных программ в многопрофильных стационарах, где квалифицированная медицинская помощь может быть оказана одному пациенту по нескольким направлениям одновременно [11]. Необходимо признать, что трансплантация органов на сегодняшний день перестала быть прерогативой единичных узкоспециализированных учреждений, а наряду с другими высокотехнологичными методами является реальной лечебной опцией, доступной для пациента. При этом доступность трансплантационной помощи напрямую зависит от грамотной организации процесса органного донорства и применения технологий, позволяющих использовать каждый орган с получением максимальной пользы. Так, например, использование технологии холодовой оксигенированной перфузии, которое имело место в данном наблюдении, позволило нивелировать риск развития ранней дисфункции и первичного нефункционирования трансплантата, полученного от субоптимального донора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, трансплантация является высокоэффективным методом лечения заболеваний различных органов и систем в терминальной стадии. Реципиенты солидных органов подвержены повышенному риску разнообразных осложнений, обусловленных основным заболеванием и постоянным иммуносупрессивным режимом. Профилактика и лечение данных состояний являются первоочередной задачей сегодняшнего дня, которая стоит перед большой командой специалистов разного профиля.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (2): 471–480. doi: 10.2215/CJN.05021107.
2. United States Renal Data System. 2021 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. <https://www.usrds.org/adr.aspx.2021>.
3. Андрусев АМ, Томилина НА, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5-й стадии в Российской Федерации 2015–2019 гг. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2021; 23 (3): 255–329. Andrushev AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney Disease in Russian Federation, 2015–2019. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis*. 2021; 23 (3): 255–329. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-255-329.
4. Müller PC, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *Int J Surg*. 2020; 82S: 22–29. PMID: 32454252. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.05.062.
5. Hughes CB, Humar A. Liver transplantation: current and future. *Abdom Radiol (NY)*. 2021; 46 (1): 2–8.
6. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010; 77 (4): 299–311. PMID: 19847156. doi: 10.1038/ki.2009.377.
7. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018; 19 (6): 513–522. doi: 10.1389/200219666180129151948.
8. Parlakpınar H, Gunata M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021; 43 (6): 651–665. doi: 10.1080/08923973.2021.1966033.
9. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011; 17 (S2): S44–S57. doi: 10.1002/lt.22365.
10. Cucchetti A, Serenari M, Sposito C, Di Sandro S, Mosconi C, Vicentin I et al. Including mRECIST in the Metroticket 2.0 criteria improves prediction of hepatocellular carcinoma-related death after liver transplant. *J Hepatol*. 2020; 73 (2): 342–348. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.018.
11. Багателья ЗА, Духанина ИВ. Анализ хирургической помощи больным с заболеваниями органов брюшной полости. *Врач-аспирант*. 2015; 69 (2.2): 208–212. Bagatelia ZA, Dukhanina IV. Analiz hirurgicheskoy pomoshchi bol'nym s zabolevanijami organov brjushnoj polosti. *Vrach-aspirant*. 2015; 69 (2.2): 208–212.

*Статья поступила в редакцию 28.08.2024 г.
The article was submitted to the journal on 28.08.2024*

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЕМПЫ ЕЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Е.С. Столяревич¹⁻³, Е.Т. Егорова¹, Н.П. Можейко¹, Д.А. Сайдулаев¹

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

² БУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Дисфункция аллотрансплантата является гетерогенной по своей структуре, и особенности ее течения определяются как характером основного патологического процесса, так и дополнительными факторами, влияющими на темпы его прогрессирования, важнейшим из которых является распространенность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. **Цель:** оценка факторов, влияющих на темпы прогрессирования нефропатии в зависимости от природы дисфункции. **Материалы и методы.** В исследование включены 189 реципиентов трансплантированной почки с морфологически верифицированной дисфункцией почечного трансплантата. В зависимости от морфологической картины были выделены 5 групп пациентов: 1-я – ОКН (n = 20), 2-я – клеточное отторжение (n = 50), 3-я – гуморальное отторжение трансплантата (n = 61), 4-я – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА) (n = 41), 5-я – возвратная либо *de novo* гломерулярная патология (n = 17). **Результаты.** Несмотря на тенденцию к улучшению функции трансплантата на фоне лечения, отдаленная выживаемость трансплантатов была наиболее низкой в группах клеточного и гуморального отторжения, составляя к 12 месяцам наблюдения 64 и 54% соответственно. В группах ИФТА и ГН этот показатель составил 79 и 86% соответственно, а наилучшая 1-летняя выживаемость оказалась у пациентов с ОКН (94%). При проведении многофакторного анализа, выполненного в регрессионной модели Кокса, самостоятельными и независимыми предикторами прогноза оказались лишь два фактора – уровень креатинина на момент биопсии и распространенность ИФТА, независимо от основного механизма повреждения. Прогностическая модель, включающая обе характеристики, демонстрирует значительно более высокую прогностическую точность. Наилучшая корреляция с прогнозом отмечалась при сочетании уровня креатинина ≥ 200 мкмоль/л и распространенности интерстициального фиброза $\geq 20\%$ площади паренхимы. Чувствительность данной модели составила 91%, а специфичность – 28% (p < 0,01 95% ДИ: 0,74–0,89). **Заключение.** При оценке риска утраты трансплантата необходимо учитывать всю совокупность потенциальных прогностических факторов, таких как характер основного заболевания, выраженность дисфункции и распространенность фонового интерстициального фиброза.

Ключевые слова: трансплантация почки, патология почечного трансплантата, выживаемость трансплантатов, факторы риска потери трансплантата.

Для корреспонденции: Столяревич Екатерина Сергеевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 196-17-94. E-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Corresponding author: Ekaterina Stolyarevich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 196-17-94. E-mail: Stolyarevich@yandex.ru

RENAL TRANSPLANT PATHOLOGY AND FACTORS DETERMINING THE RATE OF ITS PROGRESSION

E.S. Stolyarevich¹⁻³, E.T. Egorova¹, N.P. Mozheiko¹, D.A. Saydulaev¹

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

² Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

The structure of allograft dysfunction is heterogeneous, and the peculiarities of its course depend on the underlying pathological process as well as other factors that influence how quickly it progresses. The most significant of these factors are the prevalence of interstitial fibrosis and tubular atrophy. **Objective:** to evaluate the factors influencing the rate of nephropathy progression depending on the nature of dysfunction. **Materials and methods.** The study included 189 kidney transplant recipients with morphologically verified renal graft dysfunction. Patients were divided into five categories based on their morphological pictures: Group 1, acute tubular necrosis (ATN) (n = 20); Group 2, cellular rejection (CR) (n = 50); Group 3, antibody-mediated rejection (AMR) (n = 61); Group 4, interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) (n = 41); Group 5, recurrent or *de novo* glomerulonephritis (GN) (n = 17). **Results.** Even though graft function tended to improve with treatment, The CR and AMR groups had the lowest long-term graft survival rates at 12 months, amounting to 64% and 54%, respectively, while the IFTA and GN groups had the highest, 79% and 86%, respectively. ATN patients (94%) showed the best 1-year survival. In the multivariate analysis performed in the Cox regression model, only two factors – creatinine level at the time of biopsy and IFTA prevalence – were found to be independent predictors of prognosis, regardless of the underlying mechanism of injury. A prognostic model that incorporates both characteristics demonstrated significantly higher prognostic accuracy. A combination of creatinine level $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ and an interstitial fibrosis prevalence $\geq 20\%$ of the parenchyma area showed the strongest correlation with prognosis. This model had a 91% sensitivity and a 28% specificity ($p < 0.01$ 95% CI: 0.74–0.89). **Conclusion.** When assessing the risk of graft loss, it is necessary to consider the entire set of potential prognostic factors, such as the nature of the underlying disease, severity of graft dysfunction and prevalence of background interstitial fibrosis.

Keywords: kidney transplantation, renal graft pathology, graft survival, risk factors for graft loss.

ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция аллотрансплантата является гетерогенной по своей структуре, и ее развитие определяется целым рядом факторов, выраженность которых может значительно варьировать в зависимости от применяемой иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и особенностей течения постоперационного периода. Так, в «доциклоспориновую» эру основной причиной дисфункции считалось острое отторжение трансплантата. Повсеместное распространение ингибиторов кальциневрина в качестве базовых иммуносупрессантов привело к уменьшению частоты и тяжести острого отторжения, и как следствие, увеличению относительной доли патологии, не связанной с активацией иммунного ответа, в структуре поздней дисфункции пересаженной почки. Однако результаты многоцентрового исследования причин поздней дисфункции трансплантата DeKAF вновь заставили говорить об определяющем значении отторжения для отдаленной судьбы трансплантата. Так, по данным этого исследования, признаки острого либо хронического отторжения выявлялись более чем у половины всех пациентов с поздней дисфункцией трансплантата, при этом 57% этих пациентов имели

признаки активации гуморального звена иммунитета (донорспецифические антитела (DSA) либо свечение C4d-фрагмента комплемента на перитубулярных капиллярах) [1–4].

Последующие исследования подтверждают представления об антителоопосредованном отторжении как основной причине утраты функции трансплантата. Тем не менее некоторые его варианты характеризуются длительным субклиническим течением либо медленно прогрессирующей дисфункцией [5–7]. Таким образом, выявление факторов, ассоциированных с плохим прогнозом при антителоопосредованном отторжении, остается актуальной задачей.

Менее очевидна роль в развитии необратимой дисфункции клеточно-опосредованного отторжения, которое чаще развивается в ранние сроки после АТП, в большинстве случаев чувствительно к терапии кортикостероидами и мало сказывается на отдаленной судьбе трансплантата [8, 9]. Тем не менее имеются работы, свидетельствующие о том, что даже будучи обратимым, клеточное отторжение может инициировать процессы, в последующем приводящие к утрате трансплантата [10–12]. В частности, была продемонстрирована роль клеточного отторжения как триггера, запускающего синтез ДСА, а также как

фактора, оказывающего негативное влияние на темпы прогрессирования гуморального отторжения [13].

Принято считать, что интерстициальный фиброз, развивающийся под действием неиммунных причин, отличается медленными темпами прогрессирования на протяжении длительного периода, и лишь достигнув критической выраженности, он проявляется прогрессирующей дисфункцией трансплантата с исходом в тХПН. Эти представления справедливы как для собственных почек, так и для почечного трансплантата [14]. Тем не менее в зависимости от причины развития нефросклероза и признаков сохраняющейся активности основного процесса, а также индивидуальных особенностей пациента темпы прогрессирования нефросклероза могут варьировать в широких пределах.

Одной из основных причин формирования ИФТА является отторжение [15–17]. Так, Shimizu et al. при исследовании природы фиброза в почечном трансплантате выявили признаки острого либо хронического отторжения в 34% случаев. И наоборот, по данным Lefausheur, 61% пациентов, перенесших клеточное отторжение, в последующих биопсиях демонстрируют инфильтрацию в зонах склероза и тубулиты в атрофичных канальцах (i-IFTA). В Banff-классификации 2017 г. эти изменения вошли в категорию хронического клеточного отторжения трансплантата. Однако на более поздних стадиях признаки сохраняющегося интерстициального воспаления на фоне интерстициального фиброза перестают соответствовать критериям клеточного отторжения [18], однако могут негативно сказываться на темпах прогрессирования нефросклероза.

В отношении гуморального отторжения также была продемонстрирована четкая взаимосвязь между продукцией *de novo* DSA и последующим формированием склероза [19]. И напротив, наличие ИФТА на момент диагностики гуморального отторжения является важнейшим предиктором дальнейшего прогрессирования [20].

В большинстве исследований, оценивающих морфологическую структуру дисфункции ПТ, выделяют лишь одну основную причину дисфункции ПТ, и соответственно, его отдаленных потерь. Тем не менее хорошо известно, что морфологическая картина, особенно в поздние сроки после АТП, может отражать результат действия множества повреждающих факторов, действующих на ПТ на протяжении всего срока после АТП. По данным Van Loon, в 25% биопсий имелись признаки 2 и более патологий, потенциально отвечающих за развитие дисфункции. При этом в 33% биопсий определялись признаки как острого, так и хронического процесса [21]. Таким образом, распространенность ИФТА и ГС может быть как следствием основного патологического процесса, так и фоном, на котором этот процесс

развился. В работе M. Naesens et al. было показано, что не только характер основного патологического процесса, но и выраженность фонового неспецифического повреждения трансплантата определяют его дальнейшую судьбу [22–24]. Прогностическое влияние неспецифического интерстициального фиброза также было продемонстрировано и по данным протокольных биопсий [25]. Наряду с выраженностью нефросклероза прогностическое значение также имеет степень повреждения трансплантата в дебюте патологического процесса. Традиционно этот параметр оценивается по уровню креатинина на момент биопсии, который, по данным многих авторов, во многом определяет вероятность утраты ПТ [26–30]. В других исследованиях выраженность повреждения оценивалась на основании молекулярного профиля (injury-repair response-associated transcripts – IRRATs) [31–34]. При этом в ранние сроки после АТП этот показатель коррелировал с выраженностью острого канальцевого некроза и не сказывался на отдаленной выживаемости [33], тогда как в более поздние сроки при наличии другой специфической причины, в частности гуморального отторжения, он выступал в качестве предиктора ускоренного ее прогрессирования [20, 24, 34].

Таким образом, темпы прогрессирования дисфункции почечного трансплантата определяются действием различных повреждающих факторов, способствующих развитию нефросклероза, который по мере увеличения распространенности становится основной причиной утраты функции трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 189 реципиентов трансплантированной почки, находившихся в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, с морфологически верифицированной дисфункцией почечного трансплантата. Биопсия трансплантата выполнялась в сроки от 2 дней до 25 лет с момента АТП (медиана 24,6 мес.). Средний возраст реципиентов составлял $37,3 \pm 15,2$ года. М/Ж: 54/46. Большинство реципиентов получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ), включавшую такролимус (178 пациентов) либо циклоспорин (11 человек) в сочетании с кортикостероидами и микофенолатами.

У всех пациентов показанием к биопсии была дисфункция почечного трансплантата, которая характеризовалась повышением уровня креатинина сыворотки крови в среднем до $287,1 \pm 218,9$ мкмоль/л, изолированная либо в сочетании с протеинурией.

Морфологическое исследование биоптатов включало световую микроскопию на срезах толщиной 3–4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, по Массону и Шифф-реактивом, а также иммунофлюоресцентное исследование, выполнявшееся на замороженных срезах толщиной 4 мкм с монокло-

нальными FITC-мечеными антителами к IgG, IgM, IgA и C3-фрагменту комплемента (ДАКО, Дания). Определение C4d выполнялось на замороженных срезах методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием FITC-меченных моноклональных антител к C4d-фрагменту комплемента (Quidel Corporation, San Diego, CA). Морфологическая диагностика проводилась в соответствии с Banff-классификацией.

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение ($X \pm \sigma$). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. При оценке различий, средних для признаков с нормальным распределением, использовался критерий Стьюдента; для признаков, распределение которых отлично от нормального, – критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Результаты считались статистически достоверными



Рис. 1. Морфологическая структура патологии трансплантата

Fig. 1. Distribution of histological diagnosis of late allograft dysfunction

при значениях $p < 0,05$. Актуральная выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Майера. Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от особенностей морфологической картины и основного механизма прогрессирования нефропатии были выделены 5 групп пациентов. В первую из них вошли 20 человек с острым повреждением канальцевого эпителия и морфологической картиной острого канальцевого некроза (группа ОКН). В группу 2 были включены 50 пациентов с клеточными формами отторжения (группа КО). Большую часть из них составили случаи острого ($n = 21$) и хронического ($n = 5$) клеточного интерстициального отторжения трансплантата, у 19 пациентов отмечались «пограничные изменения», в 5 случаях имело место острое сосудистое клеточное отторжение трансплантата. Третья группа – 61 пациент с острым ($n = 34$) либо хроническим ($n = 27$) гуморальным отторжением трансплантата (группа ГО). У 13 из них отмечались также признаки активации клеточного звена иммунитета (отторжение по смешанному типу). В группе 4 были объединены случаи интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (группа ИФТА) без признаков активации иммунного ответа ($n = 41$). В группу 5 вошли 17 пациентов с возвратной либо *de novo* гломерулярной патологией (группа ГН), в большинстве случаев представленной IgA-нефропатией ($n = 12$) и фокальным сегментарным гломерулосклерозом ($n = 3$; рис. 1).

Пациенты выделенных групп значимо не различались по полу, возрасту и тяжести дисфункции. В группе ОКН срок после АТП был минимальным, а тяжесть дисфункции – максимальной в сравнении со всеми остальными группами. За исключением пациентов с ОКН выраженность азотемии на момент биопсии значимо не различалась. Концентрация такролимуса была наиболее высокой у пациентов с ОКН ($p < 0,05$ в сравнении со всеми другими группами), различия в концентрации между другими группами не достигали статистической значимости (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1

Клинико-лабораторные и демографические данные пациентов, включенных в исследование
Clinical, laboratory and demographic data of patients included in the study

Группа	Показатель	n	Мужской пол	Возраст (годы)	Срок (мес.)	Креатинин начальный	Креатинин конечный	Концентрация Тас
1	ОКН	20	61%	35,4	0,95	488,2	236,6	8,3
2	Клеточное отторжение	50	59%	35,0	12,6	186,0	160,1	7,6
3	Гуморальное отторжение	61	49%	40,3	32,9	247,0	173,0	5,6
4	ИФТА	41	51%	44,3	39,1	184,0	177,0	7,9
5	Гломерулонефрит	17	67%	38,0	70,3	184,8	196,1	6,0

При оценке морфологической картины распространенность ИФТА и выраженность гломерулосклероза рассматривались отдельно от проявлений, характерных для каждой из выделенных нозологий. Это связано с тем, что нефросклероз в почечном трансплантате может развиваться как следствие целого ряда различных процессов, оказывающих повреждающее действие на трансплантат с момента операции и до момента биопсии.

Распространенность ИФТА и гломерулосклероза оказалась минимальной у пациентов с ОКН ($p < 0,001$ в сравнении со всеми другими группами) и максимальной при неспецифическом нефросклерозе

неиммунной природы ($p < 0,05$ в сравнении со всеми другими группами) – рис. 3.

Последующая динамика функции трансплантата также различалась в зависимости от механизма повреждения. Так, у пациентов с ОКН отмечалось значимое снижение уровня креатинина по мере разрешения ишемически-реперфузионного повреждения. У пациентов с клеточным и гуморальным вариантами отторжения также отмечалось улучшение функции трансплантата на фоне проводимого лечения. У пациентов с неспецифическим нефросклерозом и гломерулярной патологией за время наблюдения функция трансплантата оставалась стабильной (рис. 4).

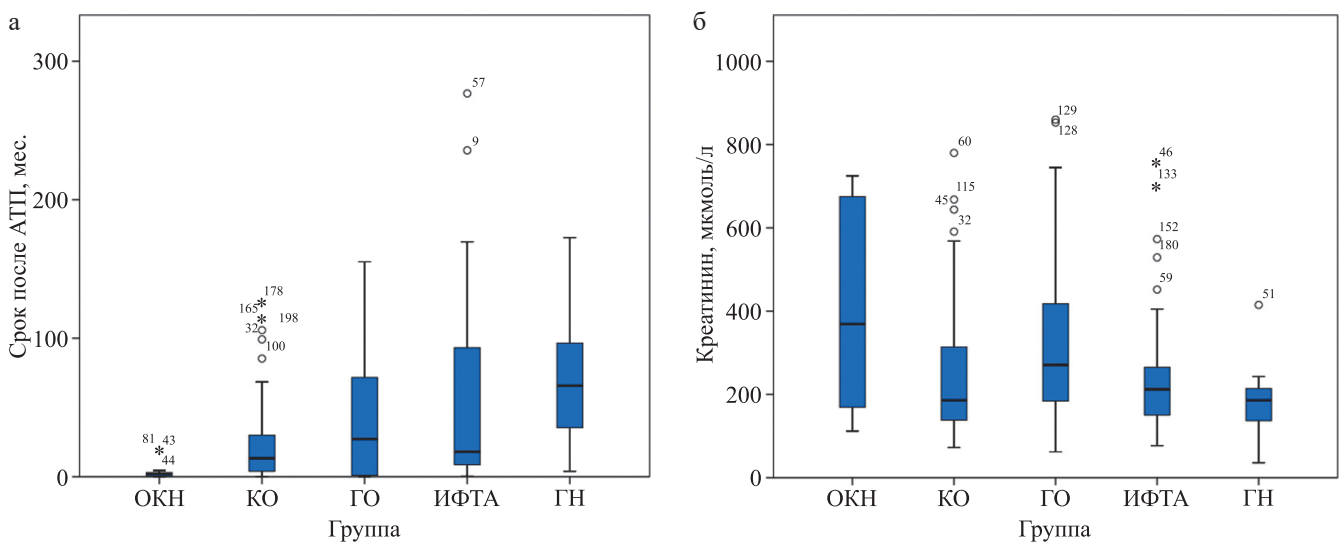


Рис. 2. Различия в сроках возникновения дисфункции (а) и уровне креатинина на момент биопсии (б) в зависимости от гистологического диагноза

Fig. 2. Differences in the timing of dysfunction (а) and baseline creatinine level at the time of biopsy (б) according to histological diagnosis

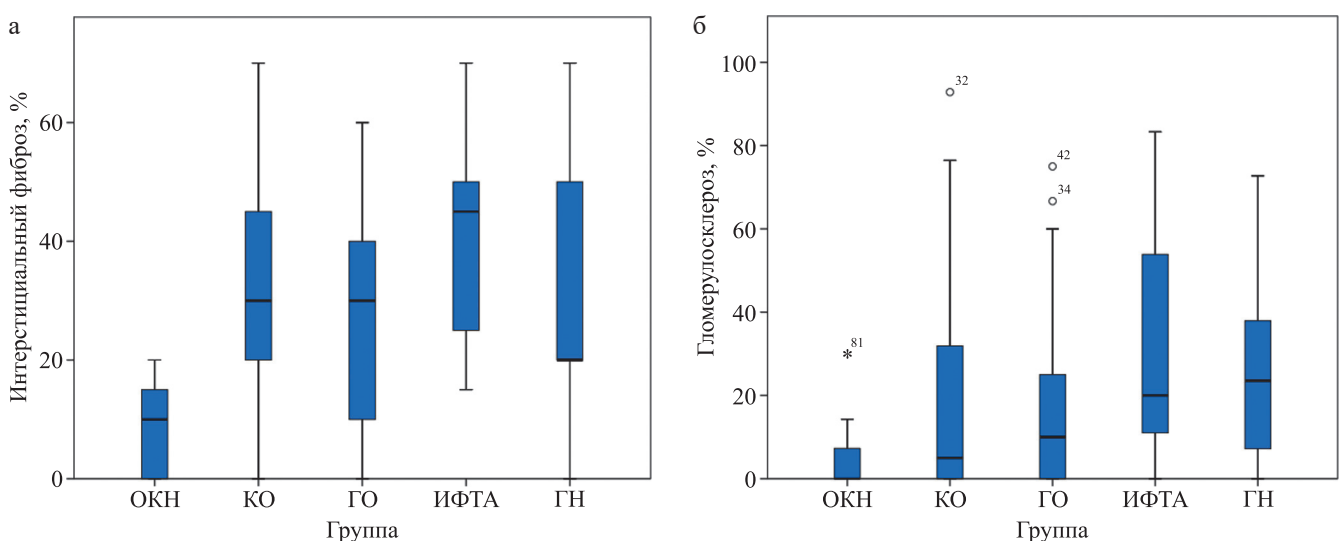


Рис. 3. Выраженность интерстициального фиброза (а) и гломерулосклероза (б) на момент биопсии

Fig. 3. Severity of interstitial fibrosis (а) and glomerulosclerosis (б) at the time of biopsy

Однако несмотря на тенденцию к улучшению функции трансплантата на фоне лечения, в отдаленном периоде выживаемость трансплантатов была наиболее низкой в группе гуморального отторжения, составляя к 3 годам наблюдения 45%. В группах клеточного отторжения, ИФТА и ГН этот показатель составил 75, 70 и 83% соответственно, а наилучшая 1-летняя выживаемость оказалась у пациентов с ОКН – 94% (рис. 5).

С целью определения факторов, ассоциированных с ускоренным прогрессированием дисфункции, проводился сравнительный анализ клинично-демографических, лабораторных и морфологических

характеристик у пациентов с рецидивом тХПН и с функционирующим трансплантатом (табл. 2).

При проведении многофакторного анализа, выполненного в регрессионной модели Кокса, самостоятельными и независимыми предикторами прогноза оказались лишь два фактора – уровень креатинина на момент биопсии и распространенность ИФТА, независимо от основного механизма повреждения (табл. 3).

При этом между выраженностью азотемии на момент биопсии и распространенностью интерстициального фиброза корреляции выявлено не было, более того, в зависимости от основного механизма

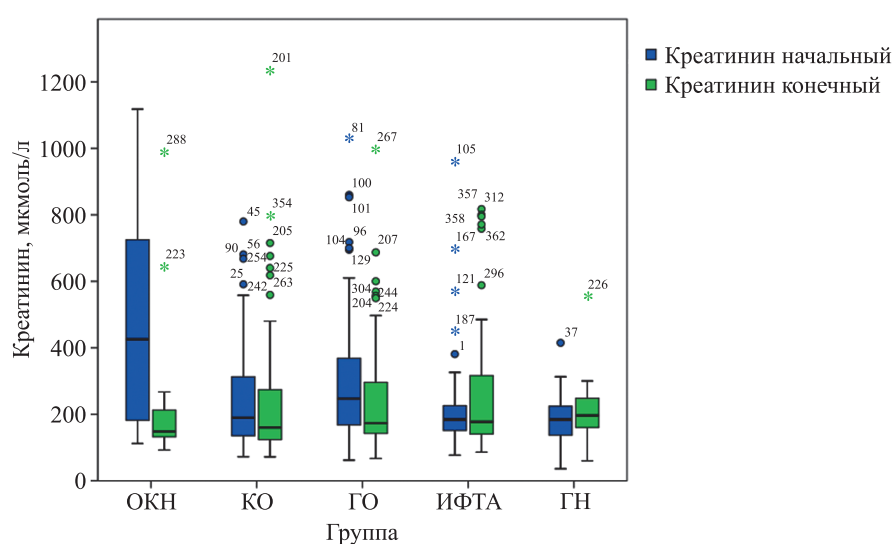


Рис. 4. Динамика функции трансплантата на фоне проводимого лечения

Fig. 4. Changes in graft function during treatment

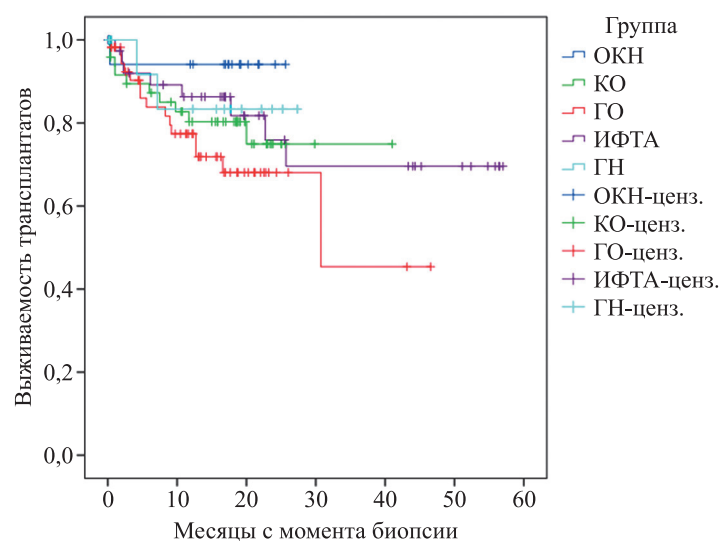


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов в зависимости от причины дисфункции

Fig. 5. Death-censored graft survival depending on the cause of dysfunction

повреждения в разных группах отмечался разнонаправленный характер взаимосвязи (рис. 6).

Так, при ОКН и гуморальном отторжении отмечалась обратная зависимость между уровнем

креатинина и выраженностью интерстициального фиброза, при остальных механизмах выраженность дисфункции коррелировала с распространенностью интерстициального фиброза, однако статистически

Таблица 2

Клинико-лабораторные и морфологические данные у пациентов со стабилизацией функции трансплантата и рецидивом тХПН

Clinical, laboratory and morphological features in patients with stabilized graft function and relapse of ESRD

Показатель	Возраст	Срок после АТП	Креатинин в дебюте	Концентрация Тас	ИФТА	Гломерулосклероз
Сохранная функция	37,1 ± 15,4	42,8 ± 51,7	262 ± 216,4	9,39 ± 17,6	27,5 ± 18,1	19,0 ± 21,8
Рецидив тХПН	88,7 ± 15,8	45,9 ± 60	427,6 ± 211,5	7,89 ± 10,5	40,6 ± 19,7	27,9 ± 25,3
p	0,54	0,76	<0,001	0,66	<0,001	0,05

Таблица 3

Факторы риска потери трансплантата (многофакторная регрессионная модель Кокса)

Risk factors for graft loss (multivariate Cox regression model)

Показатель	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Срок (мес.)	0,006	0,005	1,696	1	0,193	1,006
Возраст (годы)	0,018	0,018	0,968	1	0,325	1,018
Концентрация (нг/мл)	-0,304	0,094	10,461	1	0,001	0,738
Креатинин (мкмоль/л)	0,007	0,001	29,648	1	0,000	1,007
ИФТА (%)	0,058	0,017	11,355	1	0,001	1,060
Гломерулосклероз (%)	-0,005	0,010	0,263	1	0,608	0,995
Группа 1 (reference)			3,016	4	0,555	
Группа 2	0,323	0,964	0,112	1	0,738	10,381
Группа 3	0,005	0,875	0,000	1	0,995	10,005
Группа 4	-0,972	1,221	0,633	1	0,426	0,378
Группа 5	-0,615	1,401	0,193	1	0,661	0,541

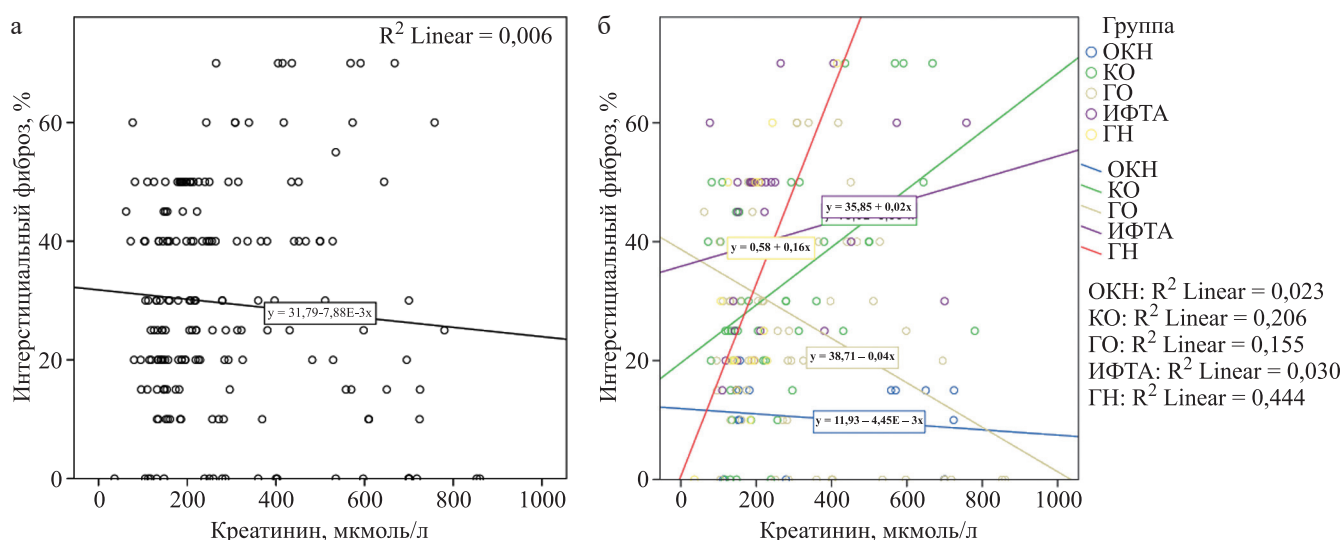


Рис. 6. Корреляция между выраженностью дисфункции на момент биопсии и распространенностью интерстициального фиброза: а – в целом; б – в зависимости от морфологического диагноза

Fig. 6. Correlation between severity of dysfunction at the time of biopsy and prevalence of tubulointerstitial fibrosis (TIF): a – overall; б – depending on morphological diagnosis

значимая зависимость между этими параметрами отмечалась лишь в группе пациентов с гломерулярной патологией ($R^2 = 0,545$; $p < 0,01$).

В целом выживаемость трансплантатов значимо различалась в зависимости от выраженности интерстициального фиброза на момент биопсии, составляя 95,3; 72,5 и 54,2% при распространенности <25, 25–50 и >50% соответственно ($p < 0,01$). Та же закономерность отмечалась и в отношении степени дисфункции на момент биопсии: выживаемость составляла 97, 69 и 34% при уровнях креатинина менее 200, 200–300 и более 300 мкмоль/л соответственно (рис. 7).

Для определения значимости показателей уровня креатинина и распространенности интерстициального фиброза в качестве прогностических маркеров вероятности потери трансплантата был проведен ROC-анализ (рис. 8). Полученная кривая позволяет сделать вывод о том, что оба показателя обладают

хорошей надежностью прогноза почечного ответа, с учетом значения площади под кривой (табл. 4).

С целью прогнозирования вероятности утраты функции трансплантата на основании этих параметров была проанализирована предиктивная ценность нескольких потенциальных моделей, включающих данные показатели.

Модель 1: $\text{Pcr} > 150$ ИФТА >20 (AUC = 0,46).

Модель 2: $\text{Pcr} > 200$ ИФТА >20 (AUC = 0,814).

Модель 3: $\text{Pcr} > 200$ ИФТА >25 (AUC = 0,8).

Модель 4: $\text{Pcr} > 300$ ИФТА >25 (AUC = 0,72).

Наибольшую предиктивную ценность продемонстрировала модель 1, чувствительность которой составляла 91%, а специфичность – 28% ($p < 0,01$ 95% ДИ: 0,74–0,89). Согласно полученным данным, сочетание азотемии в дебюте свыше 200 мкмоль/л и распространенности ИФТА более 20% является прогностически неблагоприятным в отношении почечного прогноза.

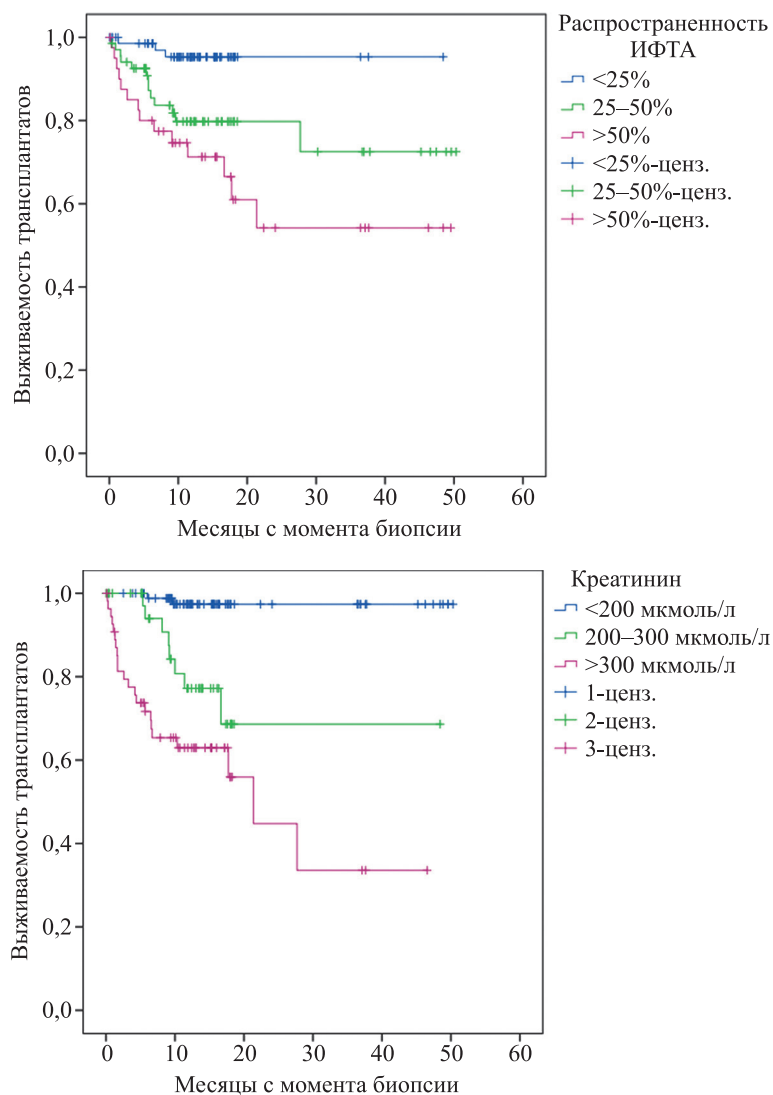


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов в зависимости от распространенности интерстициального фиброза

Fig. 7. Death-censored graft survival depending on prevalence of interstitial fibrosis

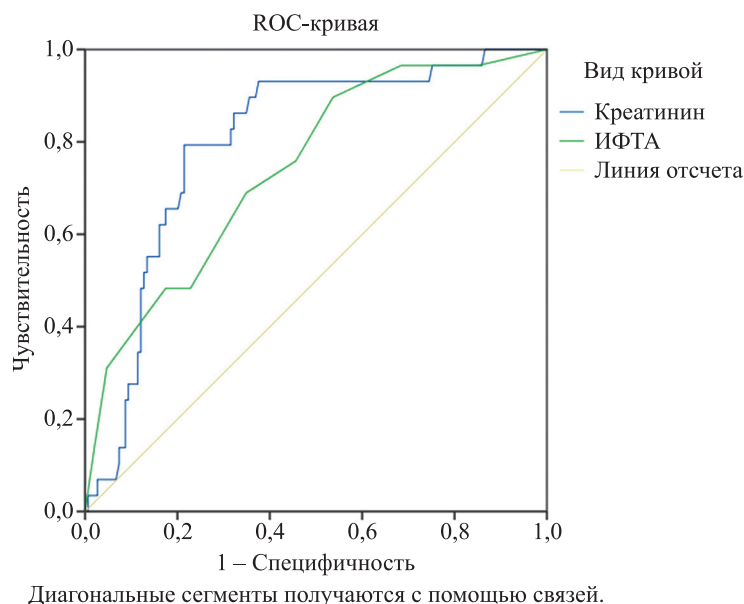


Рис. 8. ROC-кривая прогноза потери трансплантата в зависимости от уровня креатинина на момент биопсии и распространенности фиброза интерстиция

Fig. 8. ROC graft loss prediction curve depending on creatinine level at the time of biopsy and prevalence of interstitial fibrosis

Таблица 4

Площадь под ROC-кривой прогноза потери трансплантата в зависимости от уровня креатинина на момент биопсии и распространенности фиброза интерстиция
Area under ROC-curve for prognosis of graft loss by the severity of dysfunction at the time of biopsy and the degree of interstitial fibrosis

Результат теста Переменная	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотический сигнал	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Креатинин	0,799	0,042	0,000	0,717	0,881
ИФТА	0,744	0,048	0,000	0,649	0,838

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании, как и по данным DeKaf-study и многих других работ, наихудший прогноз отмечался у пациентов с антителоопосредованным отторжением трансплантата. Однако отдаленный прогноз при клеточном отторжении был лишь ненамного лучше. Несмотря на положительную динамику на фоне проведенного лечения, в последующем у 14% пациентов отмечалось прогрессирующее снижение функции трансплантата с развитием рецидива тХПН в 10% случаев. Эти данные согласуются с представлениями о роли клеточного отторжения как триггера других патологических процессов, в том числе ускоренного прогрессирования интерстициального фиброза. Схожие данные были представлены и в работе Lefausheur, который отмечает высокую частоту выраженной инфильтрации в зонах склероза, сохранявшуюся у 61% пациентов после перенесенного клеточного отторжения, что в свою очередь спо-

собствовало снижению отдаленной выживаемости до 70,8% в сравнении с 83,5% у пациентов без персистирующего интерстициального воспаления [15].

Распространенность ИФТА и ГС могут быть как следствием основного патологического процесса, так и фоном, на котором этот процесс развивался. В работе M. Naesens et al. было показано, что не только характер основного патологического процесса, но и выраженность фонового неспецифического повреждения трансплантата определяют его дальнейшую судьбу [22–24]. Прогностическое влияние неспецифического интерстициального фиброза также было продемонстрировано и по данным протокольных биопсий [25]. В связи с этим в нашем исследовании мы рассматривали значимость этих факторов как во всей выборке, независимо от характера основного процесса, так и в каждой группе по отдельности.

Во всех группах за исключением пациентов с ОКН на момент биопсии определялся интерстициальный

фиброз различной выраженности. Максимальная его распространенность отмечалась при неспецифическом нефросклерозе неиммунной природы ($p < 0,05$ в сравнении со всеми другими группами). Возможным объяснением этого феномена может быть то, что в отсутствие других повреждающих механизмов в этой группе процесс склерозирования долгое время остается субклиническим и проявляется дисфункцией трансплантата лишь на стадии распространенного нефросклероза. При этом, как и в других исследованиях, распространенность ИФТА оказалась значимым независимым предиктором прогноза наряду с выраженностью дисфункции в дебюте.

Традиционно этот параметр оценивается по уровню креатинина на момент биопсии, который, как и в настоящем исследовании, во многом определяет вероятность утраты ПТ [26–30]. В других исследованиях выраженность повреждения оценивалась на основании молекулярного профиля (injury-repair response-associated transcripts – IRRATs) [31–34]. При этом в ранние сроки после АТП этот показатель коррелировал с выраженностью острого канальцевого некроза и не сказывался на отдаленной выживаемости [33], тогда как в более поздние сроки при наличии другой специфической причины, в частности гуморального отторжения, он выступал в качестве предиктора ускоренного ее прогрессирования [34]. В нашем исследовании уровень креатинина и его последующая динамика так же, как и в работах Famulski, различались в зависимости от характера основного патологического процесса. Об этом же свидетельствует и разнонаправленный характер корреляции между уровнем креатинина и выраженностью интерстициального фиброза. Таким образом, при оценке риска утраты трансплантата необходимо учитывать всю совокупность потенциальных прогностических факторов, таких как характер основного заболевания, выраженность дисфункции и распространенность фонового интерстициального фиброза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009 Mar; 9 (3): 527. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x.
2. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012 Feb; 12 (2): 388–399. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x. Epub 2011 Nov 14.
3. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010 Jul 15; 90 (1): 68–74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e065de.
4. Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A et al. Pathological and clinical characterization of the ‘troubled transplant’: data from the DeKAF study. *Am J Transplant*. 2010 Feb; 10 (2): 324–330. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02954.x. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20055809; PMCID: PMC3538367.
5. Aubert O, Higgins S, Bouatou Y, Yoo D, Raynaud M, Viglietti D et al. Archetype Analysis Identifies Distinct Profiles in Renal Transplant Recipients with Transplant Glomerulopathy Associated with Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Apr; 30 (4): 625–639. doi: 10.1681/ASN.2018070777. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30872323; PMCID: PMC6442337.
6. Halloran PF, Merino Lopez M, Barreto Pereira A. Identifying Subphenotypes of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplants. *Am J Transplant*. 2016 Mar; 16 (3): 908–920. doi: 10.1111/ajt.13551. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26743766.
7. Lefaucheur C, Nochy D, Hill GS, Suberbielle-Boissel C, Antoine C, Charron D, Glotz D. Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute rejection. *Am J Transplant*. 2007 Apr; 7 (4): 832–841. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01686.x. PMID: 17391126.
8. He X, Johnston A. Early acute rejection does not affect chronic allograft nephropathy and death censored graft failure. *Transplant Proc*. 2004 Dec; 36 (10): 2993–2996. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.070. PMID: 15686679.
9. Halloran PF, Chang J, Famulski K, Hidalgo LG, Salazar ID, Merino Lopez M et al. Disappearance of T Cell-Mediated Rejection Despite Continued Antibody-Mediated Rejection in Late Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul; 26 (7): 1711–1720. doi: 10.1681/ASN.2014060588. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25377077; PMCID: PMC4483591.
10. Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior kidney allograft outcomes in patients with *de novo* donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. *Transplantation*. 2011 May 27; 91 (10): 1103–1109. doi: 10.1097/TP.0b013e3182139da1. PMID: 21403588.
11. El Ters M, Grande JP, Keddis MT, Rodrigo E, Chopra B, Dean PG et al. Kidney allograft survival after acute rejection, the value of follow-up biopsies. *Am J Transplant*. 2013 Sep; 13 (9): 2334–2341. doi: 10.1111/ajt.12370. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23865852.
12. Cherukuri A, Mehta R, Sharma A, Sood P, Zeevi A, Tevar AD et al. Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence. *Kidney Int*. 2019 Jul; 96 (1): 202–213. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.033. Epub 2019 Mar 20. PMID: 31029504.

13. Matignon M, Muthukumar T, Seshan SV, Suthanthiran M, Hartono C. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with C4d-positive antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2012 Sep 27; 94 (6): 603–611. doi: 10.1097/TP.0b013e31825def05. PMID: 22932115; PMCID: PMC3621127.
14. Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation*. 2017 Apr; 101 (4): 713–726. doi: 10.1097/TP.0000000000001608.
15. Lefaucheur C, Gosset C, Rabant M, Viglietti D, Verine J, Aubert O et al. T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred areas in kidney allografts. *Am J Transplant*. 2018 Feb; 18 (2): 377–390. doi: 10.1111/ajt.14565. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29086461.
16. Gago M, Cornell LD, Kremers WK, Stegall MD, Cosio FG. Kidney allograft inflammation and fibrosis, causes and consequences. *Am J Transplant*. 2012 May; 12 (5): 1199–1207. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03911.x. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22221836.
17. Shimizu T, Toma H, Hayakawa N, Shibahara R, Ishiyama R, Hayashida A et al. Clinical and pathological analyses of interstitial fibrosis and tubular atrophy cases after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jul; 21 Suppl 1: 26–30. doi: 10.1111/nep.12766. PMID: 26972969.
18. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018 Feb; 18 (2): 293–307. doi: 10.1111/ajt.14625. Epub 2018 Jan 21. PMID: 29243394; PMCID: PMC5817248.
19. Gosset C, Viglietti D, Rabant M, Verine J, Aubert O, Glotz D et al. Circulating donor-specific anti-HLA antibodies are a major factor in premature and accelerated allograft fibrosis. *Kidney Int*. 2017 Sep; 92 (3): 729–742. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.033. Epub 2017 May 26. PMID: 28554738.
20. Einecke G, Reeve J, Gupta G, Böhmig GA, Eskandary F, Bromberg JS et al. Factors associated with kidney graft survival in pure antibody-mediated rejection at the time of indication biopsy: Importance of parenchymal injury but not disease activity. *Am J Transplant*. 2021 Apr; 21 (4): 1391–1401. doi: 10.1111/ajt.16161. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32594646.
21. Van Loon E, Senev A, Lerut E, Coemans M, Callemeyn J, Van Keer JM et al. Assessing the Complex Causes of Kidney Allograft Loss. *Transplantation*. 2020 Dec; 104 (12): 2557–2566. doi: 10.1097/TP.0000000000003192. PMID: 32091487.
22. Naesens M, Kuypers DR, De Vusser K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P, Claes K et al. Chronic histological damage in early indication biopsies is an independent risk factor for late renal allograft failure. *Am J Transplant*. 2013 Jan; 13 (1): 86–99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04304.x. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23136888.
23. Naesens M, Kuypers DR, De Vusser K, Evenepoel P, Claes K, Bammens B et al. The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study. *Transplantation*. 2014 Aug 27; 98 (4): 427–435.
24. Toki D, Inui M, Ishida H, Okumi M, Shimizu T, Shirakawa H et al. Interstitial fibrosis is the critical determinant of impaired renal function in transplant glomerulopathy. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jul; 21 Suppl 1: 20–25. doi: 10.1111/nep.12765. PMID: 26970313.
25. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D et al. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov; 24 (11): 1913–1923. doi: 10.1681/ASN.2012111081. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23949799; PMCID: PMC3810080.
26. Khalkhali HR, Ghafari A, Hajizadeh E, Kazemnejad A. Risk Factors of Long-Term Graft Loss in Renal Transplant Recipients with Chronic Allograft Dysfunction. *Exp Clin Transplant*. 2010 Dec; 8 (4): 277–282.
27. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int*. 2002; 62 (5): 1848–1854.
28. Sijpkens YWJ, Zwinderman AH, Mallat MJK, Boom H, Fijter JWde, Paul LC. Intercept and slope analysis of risk factors in chronic renal allograft nephropathy. *Graft*. 2002 Mar; 5 (2): 108–113.
29. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Sep; 14 (9): 2387–2394.
30. First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 May; 18 Suppl 1: i3–i6. doi: 10.1093/ndt/gfg1027. PMID: 12738756.
31. Halloran PF, Reeve J, Akalin E, Aubert O, Böhmig GA, Brennan D et al. Real Time Central Assessment of Kidney Transplant Indication Biopsies by Microarrays: The INTERCOMEX Study. *Am J Transplant*. 2017 Nov; 17 (11): 2851–2862. doi: 10.1111/ajt.14329. Epub 2017 May 30. PMID: 28449409.
32. Einecke G, Reeve J, Sis B, Mengel M, Hidalgo L, Famulski KS et al. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. *J Clin Invest*. 2010; 120 (6): 1862–1872.
33. Famulski KS, de Freitas DG, Kreepala C, Chang J, Selares J, Sis B et al. Molecular phenotypes of acute kidney injury in kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*. 2012 May; 23 (5): 948–958. doi: 10.1681/ASN.2011090887. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22343120; PMCID: PMC3338297.
34. Famulski KS, Reeve J, de Freitas DG, Kreepala C, Chang J, Halloran PF. Kidney transplants with progressing chronic diseases express high levels of acute kidney injury transcripts. *Am J Transplant*. 2013; 13 (3): 634–644.

Статья поступила в редакцию 25.06.2024 г.
The article was submitted to the journal on 25.06.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-74-83

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА: ОПЫТ НМИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА

И.И. Муминов¹, А.А. Юсова¹, Н.Н. Колоскова¹, А.О. Шевченко¹⁻³, Р.Ю. Бангаров¹,
М.С. Нестерова¹

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

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

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

Трансплантация сердца является эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, который позволяет восстановить трудоспособность, добиться эффективной физической и социальной реабилитации, а также значительно улучшить отдаленный прогноз выживаемости пациентов. **Цель:** оценка психологического статуса и физического состояния реципиентов трансплантированного сердца при помощи сравнительного анализа опросников ТхEQ, PTGI, SF-36 и влияние полученных результатов на частоту обращения в лечебно-профилактические учреждения. **Материалы и методы.** Результаты исследования получены при анализе данных реципиентов, амбулаторно наблюдающихся в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, методом случайной рандомизации. Для оценки психологического статуса и физического состояния реципиентов были использованы опросники ТхEQ, SF-36 и PTGI. Для проведения сравнительного анализа реципиенты трансплантированного сердца были разделены на три равные группы в зависимости от общего балла, полученного при оценке каждого фактора анкеты ТхEQ. **Результаты.** В ходе сравнительной оценки факторов анкеты ТхEQ и показателей опросника SF-36 выявлено, что реципиенты с низким показателем по данному фактору демонстрируют более высокий уровень психического здоровья ($p = 0,02$). Реципиенты, обладающие большей мотивированностью информировать окружающих о выполненной операции, показывают лучшие показатели жизненной активности ($p = 0,019$). При анализе фактора «Приверженность к медикаментозной терапии» была выявлена достоверно высокая комплаентность реципиентов к приему назначенных лекарственных препаратов ($p = 0,01$). При последующем анализе данных выявлена достоверная корреляция между общим баллом PTGI и факторами «Ответственность», «Новые жизненные перспективы», «Разоблачение» и «Приверженность к медикаментозной терапии» ($p < 0,005$). В ходе анализа факторов анкеты ТхEQ и частоты амбулаторного обращения реципиентов в лечебно-профилактические учреждения выявлено, что реципиенты, проявляющие большее беспокойство по поводу выполненной операции, а также с высокими показателями приверженности к приему медикаментозной терапии в течение года наблюдения чаще обращались в лечебно-профилактические учреждения ($p < 0,005$). **Выводы.** Оценка качества жизни является ключевым фактором амбулаторного наблюдения реципиентов трансплантированного сердца, позволяющим существенно улучшить показатели психологического и физического здоровья и предотвратить риск нежелательных событий.

Ключевые слова: трансплантация сердца, качество жизни, опросник SF-36, опросник PTGI, анкета ТхEQ, амбулаторное наблюдение.

Для корреспонденции: Колоскова Надежда Николаевна. Адрес: 123182, Москва, 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

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS: EXPERIENCE AT SHUMAKOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

I.I. Muminov¹, A.A. Yusova¹, N.N. Koloskova¹, A.O. Shevchenko¹⁻³, R.Yu. Bangarov¹, M.S. Nesterova¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

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

Heart transplant (HT) is an effective treatment option for patients with end-stage chronic heart failure, as it can restore their ability to work, facilitate physical and social rehabilitation, and significantly improve their long-term survival. **Objective:** to evaluate the psychological and physical well-being of HT recipients using a comparative analysis of the TxEQ, PTGI, and SF-36 questionnaires and the impact of the obtained results on the frequency of visits to health care facilities. **Materials and methods.** The findings of the study were derived by analyzing the data of recipients by random randomization, who were observed on an outpatient basis at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. The TxEQ, SF-36, and PTGI questionnaires were used to assess recipients' psychological and physical well-being. For comparative analysis, HT recipients were divided into three equal groups based on the total score obtained when assessing each factor in the TxEQ questionnaire. Results. A comparative evaluation of factors from the TxEQ questionnaire and scores from the SF-36 questionnaire revealed that recipients who scored poorly on a particular factor had better mental health ($p = 0.02$). Recipients who are more eager to inform others about their surgery show better vitality ($p = 0.019$). Analysis of the «Medication adherence» factor found that there was a significantly high compliance of recipients to taking their medications ($p = 0.01$). Subsequent data analysis showed that the total PTGI score strongly correlated with the factors «Responsibility», «New life perspectives», «Disclosure» and «Medication adherence» ($p < 0.005$). While analyzing factors from the TxEQ questionnaire and the frequency of recipients' outpatient visits to health care facilities, it was revealed that recipients who were more worried about their surgery and those who exhibited high medication adherence during the follow-up year visited health care facilities more often ($p < 0.005$). **Conclusion.** Regularly assessing the quality of life in HT recipients is a key factor of outpatient follow-up, which allows to significantly improve physical and psychological well-being, and ultimately preventing the risk of negative health complications.

Keywords: heart transplantation, quality of life, SF-36 questionnaire, PTGI questionnaire, TxEQ questionnaire, outpatient follow-up.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация сердца остается главным и нередко единственным способом радикального лечения пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, позволяющим существенно увеличить продолжительность жизни реципиентов [1]. Однако важным является не только продолжительность жизни реципиентов трансплантированного сердца, но и ее качество, которое зависит от разных факторов, зачастую напрямую не связанных с общим состоянием здоровья [2]. Они могут включать в себя такие показатели, как социально-демографические особенности, ежедневную трудовую деятельность, наличие сопутствующих заболеваний, повторные госпитализации, побочные эффекты от приема лекарственных препаратов, личностные особенности пациентов и др. [3]. По этой

причине возникает необходимость проведения не только регулярных клиничко-диагностических обследований, но и оценки психосоциального статуса реципиентов, нарушения которого в дальнейшем могут приводить к снижению приверженности лечения, увеличению заболеваемости и смертности реципиентов, а также сложностям адаптации в пост-трансплантационном периоде [4]. В связи с этим увеличивается количество исследований, посвященных оценке физического и психологического здоровья реципиентов после трансплантации сердца и анализу их качества жизни. Единой методики оценки качества жизни реципиентов трансплантированного сердца, утвержденной на международном уровне, в настоящее время не существует, однако имеется большое количество стандартизированных опросников, таких как TxEQ (Transplant Effects Questionnaire – послед-

ствия после трансплантации), опросник посттравматического роста (PTGI), опросник качества жизни SF-36 (Medical Outcomes Study – Short Form Health Survey), позволяющих оценивать физическое и психоэмоциональное состояние пациентов, удовлетворенность больных уровнем своего функционального состояния в условиях болезни. Это дает возможность своевременно предотвратить риск возникновения нежелательных событий в отдаленных сроках наблюдения за реципиентами после трансплантации и улучшить качество жизни.

Целью нашего исследования явилась оценка психологического статуса и физического состояния реципиентов трансплантированного сердца при помощи сравнительного анализа опросников TxEQ, PTGI, SF-36 и влияние полученных результатов на частоту обращения в лечебно-профилактические учреждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты исследования были получены методом случайной рандомизации реципиентов после трансплантации сердца, амбулаторно наблюдающихся в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова. Наблюдение за состоянием здоровья реципиентов трансплантированного сердца осуществлялось врачами-кардиологами, психологами консультативно-диагностического отделения НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, а также специалистами по месту жительства. Также проводились дистанционные консультации с врачами других медицинских организаций и при помощи системы телемедицинских консультаций. Все реципиенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую препараты такролимуса, микофенолата мофетила и метилпреднизолона. Рутинные обследования в послеоперационном периоде включали: клиничко-анамнестические данные реципиентов, общий и биохимический анализы крови, измерение концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови, эхокардиографическое исследование, а также проведение ежегодной коронарографии и эндомиокардиальной биопсии. Были собраны данные социального статуса реципиентов (социально-бытовые условия, семейное положение, уровень образования), данные из историй болезни, а также амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова. Все реципиенты, включенные в это исследование, проходили лечение в соответствии с клиническими рекомендациями.

Для оценки психологического статуса реципиентов была использована анкета TxEQ (Transplant Effects Questionnaire) – последствия после трансплантации [5]. Данная анкета была переведена и адаптирована совместно с психологом НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова к реципиентам трансплан-

тированного сердца. Анкета состоит из 26 пунктов, разделенных на 5 разделов, каждый пункт оценивается от 1 до 5 баллов, где максимальный балл, равный 5, соответствовал ответу «полностью согласен», а минимальный 1 – «полностью не согласен». Разделы анкеты продемонстрированы в табл. 1. Каждый раздел оценивает состояния, которые переживают реципиенты трансплантированного сердца: ощущение беспокойства по поводу выполненной операции трансплантации сердца, наличие или отсутствие мотивации информировать окружающих о том, что была выполнена трансплантация сердца (для удобства описания полученных результатов в нашей анкете данный раздел был переименован как «Разоблачение»), приверженность пациента к лечению, чувство ответственности перед семьей, друзьями и медицинским персоналом за выполненную операцию. Высокий балл демонстрирует более высокую степень соответствующего измерения за исключением факторов «Приверженность к медикаментозной терапии» и «Разоблачение», демонстрирующих отрицательную взаимосвязь. Все пациенты перед прохождением психологического тестирования дали информированное добровольное согласие. Для проведения сравнительного анализа реципиенты трансплантированного сердца были разделены на три равные группы в зависимости от общего балла, полученного при оценке каждого фактора анкеты TxEQ.

Для определения положительных изменений в психоэмоциональной сфере реципиентов после преодоления психологической травмы или стрессовой ситуации использовался опросник посттравматического роста PTGI [6]. Данная анкета состоит из 21 пункта, разделенного на пять областей: отношение к другим (7 пунктов), новые возможности (5 пунктов), личная сила (4 пункта), духовные изменения (2 пункта), оценка жизни (3 пункта). Все вопросы оцениваются по 6-балльной шкале Лайкерта, указывающей на степень, в которой перечисленные изменения произошли в жизни пациентов в результате выявленной травмы.

Также для оценки физического и психоэмоционального компонентов качества жизни использовался опросник SF-36. Показатели, полученные в результате опроса, отражают общее благополучие и степень удовлетворенности в тех сферах жизнедеятельности пациента, которые находятся в зависимости от состояния здоровья [7]. Опросник включает 36 вопросов, позволяющих определить 8 показателей.

1. Физическое функционирование. Отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и др.). Низкие значения этого показателя свидетельствуют о значимом ограни-

- чении физической активности пациента в связи с заболеванием.
2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием. Отражает влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие значения этого показателя свидетельствуют об ограничениях в повседневной жизни, обусловленных физическим состоянием пациента.
 3. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. Показатель отражает степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
 4. Социальное функционирование. Данный показатель отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют об ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.
 5. Болевой порог. Показатель характеризуется интенсивностью болевых ощущений и их влиянием на способность осуществлять повседневную деятельность, включая работу по дому. Низкие значения показателя болевой порога свидетельствуют о более выраженных болевых ощущениях.

Таблица 1

Анкета TxEQ – последствия после трансплантации
Transplant Effects Questionnaire

	Балл
Фактор 1. Беспокойство по поводу выполненной операции трансплантации сердца	
Я беспокоюсь о надежности моего нового сердца	1–5
Мне кажется, что мое сердце «хрупкое»	1–5
Я не решаюсь заниматься определенными видами деятельности из-за страха навредить новому сердцу	1–5
Я задумываюсь, как долго будет работать мое новое сердце	1–5
Я стала/стал относиться к себе более внимательно после трансплантации	1–5
Мне волнительно каждый раз, когда мой врач корректирует лекарственную терапию	1–5
Мне сложно довериться врачам	1–5
Фактор 2. Разоблачение	
Я избегаю рассказывать другим людям о том, что у меня была пересадка сердца	1–5
Мне неприятно, когда другие люди знают, что мне была выполнена пересадка сердца	1–5
Мне трудно говорить о том, что у меня была пересадка	1–5
Я не готов рассказывать всем, что жизнь после трансплантации только начинается	1–5
Фактор 3. Приверженность к медикаментозной терапии	
Иногда я сознательно не принимаю лекарства	1–5
Иногда я забываю принимать лекарства	1–5
Меня может что-то отвлечь, и я могу забыть принять лекарства	1–5
Иногда я думаю, что могу обойтись без лекарств	1–5
Я считаю, что принимать лекарства в одно и то же время неудобно для меня	1–5
Я не всегда выполняю предписания моего лечащего врача	1–5
Фактор 4. Ответственность	
Я чувствую, что несу ответственность за свое здоровье перед врачами, которые выполнили мне успешную операцию	1–5
Я чувствую ответственность за свое здоровье перед моей семьей и другими близкими людьми	1–5
Меня иногда преследует чувство вины	1–5
Я обычно стараюсь не совершать поступков, которые могут вызвать осуждение со стороны семьи и близких людей	1–5
Фактор 5. Новые жизненные перспективы после трансплантации	
У меня есть смысл жизни после трансплантации сердца	1–5
Я стал проявлять больший интерес к занятию спортом после трансплантации	1–5
Я ощущаю, что качество моей жизни улучшилось после трансплантации	1–5
Я чувствую прилив сил после трансплантации для реализации своей мечты	1–5
Я вернулся к нормальной обычной жизни после трансплантации	1–5

- ях, ограничивающих повседневную активность пациента.
6. Жизненная активность. Характеризуется ощущением себя «полным сил и энергии» или, напротив, «обессиленным». Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента и снижении жизненной активности.
 7. Психическое здоровье отображает наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.
 8. Общее состояние здоровья. Оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

Результаты опросника позволяют получить значения в пределах от 0 до 100 баллов. Более высокие баллы демонстрируют лучшее качество жизни.

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для проверки гипотезы о наличии связи между двумя признаками использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Для сравнительного анализа использовался непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскелла–Уоллиса. По тем показателям, где были выявлены достоверные различия, проводятся попарные множественные сравнения с помощью критерия наименьшей значимой разности. Расчеты статистического анализа, представленного в отчете, проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics. Проверка статистических гипотез осуществляется на уровне значимости $p < 0,005$.

Для анализа надежности применения анкеты TxEQ был рассчитан коэффициент альфа Кронбаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была создана репрезентативная выборка среди пациентов, находящихся на амбулаторном наблюдении в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в период с 2009-го по 2022 год. Методом случайной рандомизации была отобрана группа, состоящая из 607 реципиентов, средний возраст которых составил $46,74 \pm 10,72$ года, из них мужчин 509 (83,8%). Из исследования были исключены случаи ретрансплантации сердца, госпитальная летальность, а также реципиенты возрастом моложе 18 лет. Средний период наблюдения составил $9,4 \pm 3,5$ года.

Был проведен расчет коэффициента альфа Кронбаха для каждого раздела анкеты TxEQ. Полученные результаты продемонстрированы в табл. 2.

При анализе результатов было выявлено, что коэффициент альфа Кронбаха для каждого раздела анкеты TxEQ оказался удовлетворительным, что является надежной мерой оценки данной анкеты.

Таблица 2

Расчет коэффициента альфа Кронбаха для каждого раздела анкеты TxEQ

Calculation of Cronbach's alpha for each section of the TxEQ questionnaire

Фактор	Альфа Кронбаха
Беспокойство по поводу выполненной операции трансплантации сердца	0,766
Разоблачение	0,759
Приверженность к иммуносупрессивной терапии	0,758
Ответственность	0,759
Новые жизненные перспективы после трансплантации	0,794

При сравнении факторов анкеты TxEQ в зависимости от пола, семейного положения, уровня образования было достоверно выявлено, что реципиенты, состоящие в браке, проявляли большее беспокойство по поводу выполненной операции трансплантации сердца, демонстрировали высокую приверженность к приему медикаментозной терапии, обладали статистически значимой большей мотивацией информировать окружающих о выполненной операции трансплантации сердца, а также испытывали большую ответственность перед близкими, друзьями и врачами за успешно проведенную операцию ($p < 0,005$). Также было достоверно установлено, что мужчины проявляли больше опасений по поводу выполненного оперативного лечения и более ответственно подходили к приему медикаментозной терапии ($p < 0,005$). Более того, было выявлено, что реципиенты, демонстрирующие высокий балл по фактору «Беспокойство по поводу выполненной операции трансплантации сердца», обладали высоким уровнем образования по сравнению с реципиентами с низким баллом по данному фактору ($p < 0,005$).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ АНКЕТЫ TXEQ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ SF-36

В ходе проведенного анализа данных фактора «Беспокойство после выполненной операции трансплантации сердца» выявлено, что реципиенты с низким показателем по данному фактору демонстрируют более высокий уровень психического здоровья ($p = 0,02$). Согласно полученным результатам, можно сделать вывод, что реципиенты, проявляющие меньшее беспокойство по поводу выполненной операции трансплантации сердца, менее подвержены депрессивным и тревожным состояниям.

В последующем были оценены результаты опросника SF-36 при анализе фактора «Разоблачение». В ходе анализа установлено, что у реципиентов, обладающих большей мотивированностью информировать окружающих о выполненной операции,

наблюдаются высокие результаты по показателям «Жизненная активность», представленные на рис. 1. Полученные данные демонстрируют, что реципиенты, способные открыто говорить о выполненной им операции трансплантации сердца и связанных с ней переживаниях, показывают лучшие показатели жизненной активности ($p = 0,019$).

При анализе полученных данных фактора «Приверженность к медикаментозной терапии» была выявлена достоверно высокая комплаентность реципиентов к приему назначенных лекарственных препаратов, а также статистически значимая связь между высоким баллом по фактору «Приверженность к медикаментозной терапии» и низким показателем «Психического здоровья» ($p = 0,01$; рис. 2).

Высокий показатель данного фактора отражает более низкую приверженность к терапии. Полученный результат свидетельствует о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии, что отражает нестабильность психоэмоционального состояния ввиду нерегулярного приема лекарственных препаратов и возможных осложнений, возникающих на фоне отсутствия адекватного медикаментозного лечения.

При оценке фактора «Ответственность» анкеты ТхEQ была выявлена отрицательная корреляционная связь между высоким баллом данного фактора и низкими уровнями показателей «Физическое функционирование» ($p = 0,008$), «Ролевое функциониро-

вание, обусловленное эмоциональным состоянием» ($p = 0,047$) и «Общее состояние здоровья» ($p = 0,05$) опросника SF-36. На основе полученных данных можно сделать вывод, что реципиенты, испытывающие повышенную ответственность за успешно выполненную трансплантацию сердца, сталкиваются с ограничениями в повседневной жизни в связи с ухудшением физического состояния на фоне эмоционального кризиса и психоэмоциональной дестабилизации.

В дальнейшем при оценке фактора «Новые жизненные перспективы после трансплантации» обращает на себя внимание тот факт, что показатель «Физическое функционирование» при высоком балле фактора «Новые жизненные перспективы после трансплантации сердца» достоверно отличается от значений при низком ($p = 0,004$) и среднем уровне данного фактора ($p = 0,007$), что свидетельствует о важности формирования положительного образа будущего и видении новых перспектив в рамках улучшения общего физического состояния (рис. 3).

При последующем анализе данных проводилась оценка влияния общего балла PTGI на результаты факторов анкеты ТхEQ. Была выявлена достоверная положительная корреляция между общим баллом PTGI и факторами «Ответственность» и «Новые жизненные перспективы». Полученные результаты свидетельствуют о значимых изменениях в жизни реципиентов, переживших опыт трансплантации,

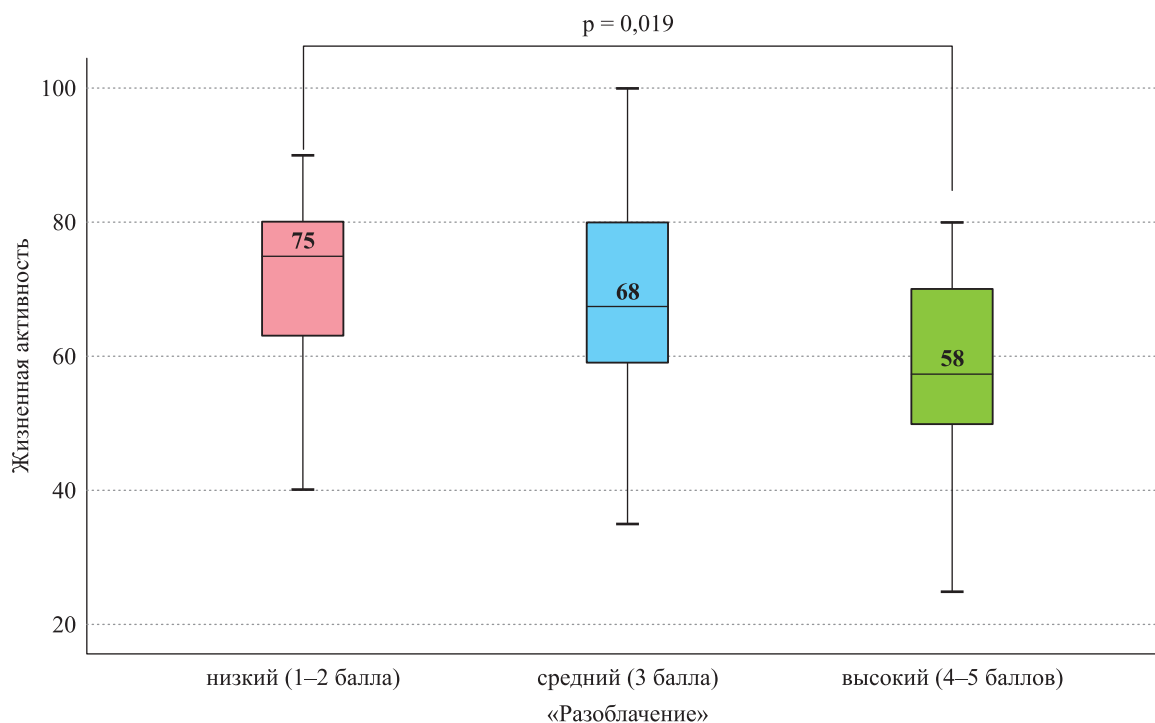


Рис. 1. Сравнительный анализ фактора «Разоблачение» анкеты ТхEQ и показателя «Жизненная активность» опросника SF-36

Fig. 1. Comparative analysis of the factor «Disclosure» from the TxEQ questionnaire and the indicator «Life activity» from the SF-36 questionnaire

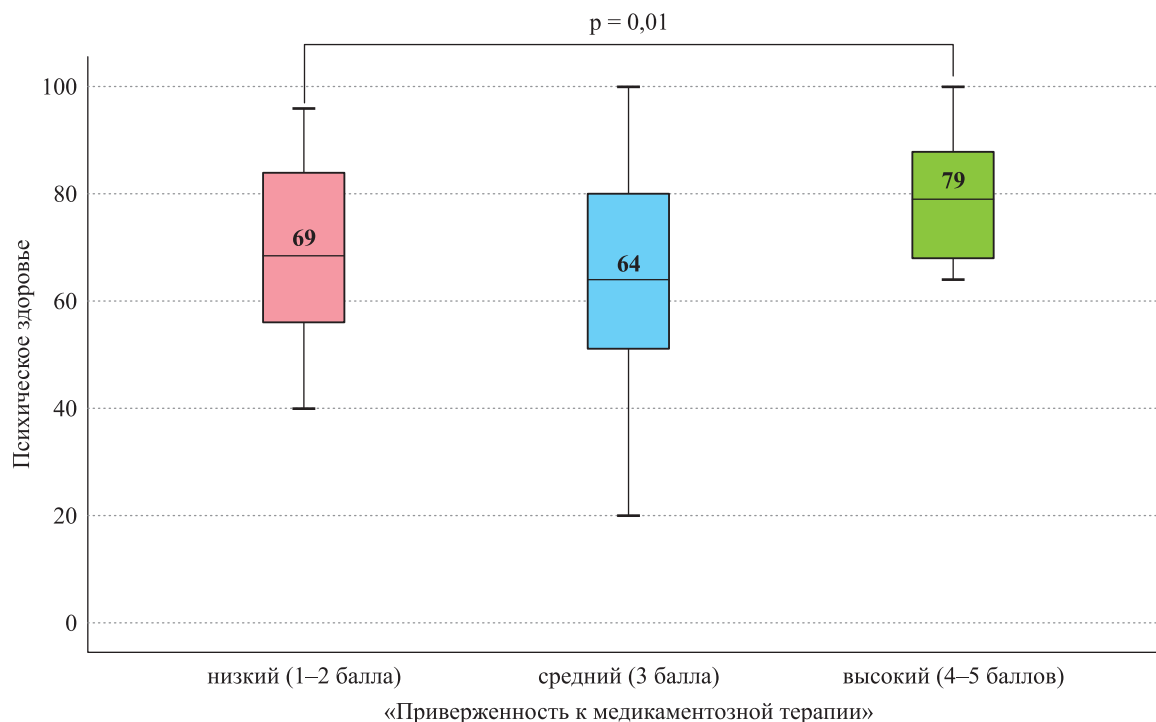


Рис. 2. Сравнительный анализ фактора «Приверженность к медикаментозной терапии» анкеты TxEQ и показателя «Психическое здоровье» опросника SF-36

Fig. 2. Comparative analysis of the factor «Medication adherence» from the TxEQ questionnaire and the indicator «Mental health» from the SF-36 questionnaire

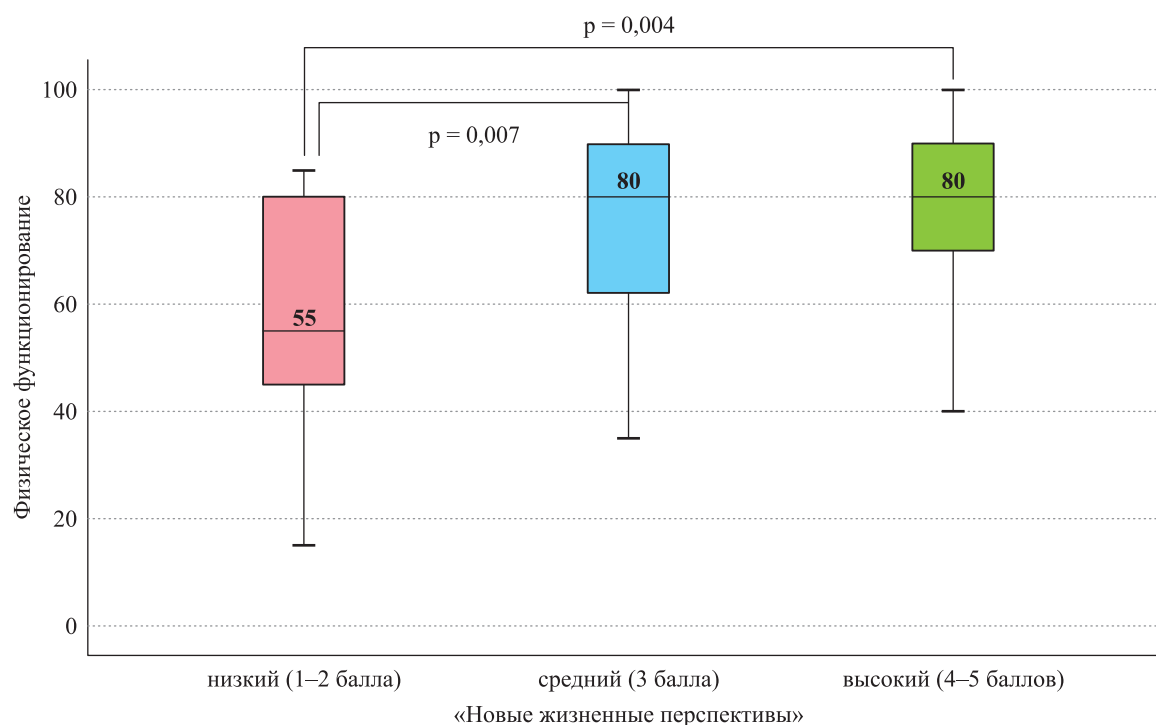


Рис. 3. Сравнительный анализ фактора «Новые жизненные перспективы» анкеты TxEQ и показателя «Физическое функционирование» опросника SF-36

Fig. 3. Comparative analysis of the factor «New life perspectives» from the TxEQ questionnaire and the indicator «Physical function» from the SF-36 questionnaire

которые сопровождаются экзистенциальным кризисом, персонализацией вопросов жизни и смерти, актуализацией внутреннего конфликта, поиском новых смыслов и переосмысления вопросов бытия ($p < 0,005$).

При сравнительной оценке фактора «Приверженность к иммуносупрессивной терапии» и общего балла PTGI была установлена статистически значимая корреляция между реципиентами с большей приверженностью к приему медикаментозной терапии, имеющими низкий балл по данному фактору, и более высокими показателями по результату опросника PTGI ($p = 0,017$). Также достоверно высокий балл PTGI был установлен у реципиентов, которые открыто делятся с окружающими опытом и результатами после перенесенной операции трансплантации сердца.

В ходе анализа была выявлена корреляционная связь факторов анкеты ТхEQ с частотой амбулаторного обращения реципиентов в лечебно-профилактические учреждения. Реципиенты, проявляющие большее беспокойство по поводу выполненной операции, а также с высокими показателями приверженности к приему медикаментозной терапии в течение года наблюдения чаще обращались как в клинικο-диагностические отделения НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, так и в другие медицинские организации системы здравоохранения. Высокая частота амбулаторного обращения реципиентов была связана не с развитием нежелательных событий, а с высокой настороженностью пациентов к своему состоянию здоровья ($p < 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время это первое исследование в отечественной литературе, демонстрирующее детальную оценку показателей качества жизни у такой большой когорты реципиентов трансплантированного сердца в ходе сравнительного анализа трех стандартизированных опросников, которые являются наиболее важными оценочными критериями результатов проведенного лечения [7].

В нашем исследовании при сравнительной оценке пола, семейного статуса реципиентов и факторов анкеты ТхEQ выявлено, что мужчины, состоящие в браке, проявляли большую комплаентность к приему медикаментозной терапии. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании, проведенном Jia-Rong Wu et al. [8]. В то же время данная закономерность не подтверждается результатами других авторов [9, 10].

В нашем исследовании получены убедительные данные о том, что реципиенты, проявляющие большую обеспокоенность по поводу выполненной операции трансплантации сердца, демонстрировали лучшие показатели психического здоровья. Получен-

ные результаты, вероятно, связаны с тем, что данная когорта реципиентов достоверно часто обращалась за консультацией к врачам-специалистам в лечебно-профилактические учреждения, что может положительно влиять на показатели психического здоровья ввиду полной осведомленности пациентом собственного состояния здоровья. В своем исследовании Richard Klaghofer et al. акцентируют наше внимание на важность обращения реципиентов к врачам-специалистам для оценки не только физического, но и психического состояния, однако лучшие показатели психического здоровья были продемонстрированы у пациентов, проявляющих меньшее беспокойство по поводу выполненного оперативного лечения [5]. Таким образом, своевременное выявление проблем, связанных с психологическим состоянием реципиентов, способствует поддержанию стабильного эмоционального состояния и снижению риска нежелательных осложнений [11].

В исследовании, проведенном в Польше, сообщается, что реципиенты, обладающие большей мотивацией информировать окружающих о выполненной им операции трансплантации сердца, демонстрировали лучшие показатели жизненной активности [10], которые связаны с положительными изменениями образа и качества жизни после трансплантации, что также подтверждается результатами нашего исследования.

В ходе дальнейшей оценки психоэмоционального статуса было установлено, что реципиенты, менее комплаентные к приему лекарственных препаратов, проявляли нестабильность психоэмоционального состояния и были более склонны к проявлению депрессивных и тревожных переживаний. В своем исследовании Y. Brocks et al. установили, что реципиенты, ответственно подходящие к соблюдению режима приема лекарственных препаратов, обладали высокими показателями психического здоровья [12]. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании в ходе сравнительного анализа фактора «Приверженность к медикаментозной терапии» анкеты ТхEQ и показателя «Психическое здоровье» опросника SF-36.

Также в нашем исследовании получены убедительные данные об ухудшении физического состояния и психоэмоциональной дестабилизации реципиентов, испытывающих повышенную ответственность за успешно выполненную трансплантацию сердца перед семьей, близкими и врачами. Однако в исследовании, проведенном Natalie Engelbrecht, не было установлено влияния персональной ответственности на показатели качества жизни [13].

Оценивая фактор «Новые жизненные перспективы после трансплантации» анкеты ТхEQ, было доказано, что у реципиентов трансплантированного сердца отмечалось улучшение показателей каче-

ства жизни и социальной адаптации вследствие положительного восприятия будущих перспектив и жизненных целей после трансплантации, что также подтверждается исследованиями зарубежных авторов [14, 15].

В дальнейшем при оценке влияния общего балла PTGI на факторы анкеты TxEQ выявлено, что лучшие показатели опросника PTGI продемонстрировали реципиенты, обладающие большей мотивированностью информировать окружающих о выполненной операции, высокой степенью приверженности к приему медикаментозной терапии и высоким уровнем персональной ответственности. Аналогичные результаты, подтверждающие влияние общего балла PTGI на факторы анкеты TxEQ, отмечены целым рядом авторов [9, 5, 16, 17]. Установлено, что успешное восстановление после трансплантации напрямую зависит от целого ряда факторов: уровня личной ответственности, приверженности к назначенной терапии, а также положительного мышления, которые способствуют значимым изменениям в когнитивной и эмоциональной сферах после такого травмирующего события, как выполнение операции трансплантации [18, 19].

В исследовании, проведенном Samar Tharwat et al., установлено, что у пациентов с высокой приверженностью к приему лекарственных препаратов частота ежегодных амбулаторных посещений в лечебно-профилактические учреждения была значительно больше по сравнению с группой, демонстрирующей низкую приверженность к терапии [20]. Результаты нашего исследования также подтверждают высокую частоту амбулаторного обращения реципиентов, более приверженных к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После перенесенной трансплантации сердца качество жизни реципиентов в психологической и физической сферах претерпевает значительные улучшения благодаря персонализированному подходу к амбулаторному наблюдению реципиентов. Регулярные обследования, контроль за состоянием здоровья и улучшение приверженности к назначенному лечению позволяют существенно улучшить показатели психологического и физического здоровья и предотвратить риск нежелательных событий. В связи с этим для поддержания высокого уровня качества жизни необходимо уделять пристальное внимание данной группе пациентов, проводить регулярные обследования с целью оценки психоэмоционального состояния и улучшения социальной адаптации реципиентов.

*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. Шевченко АО, Халилулин ТА, МIRONKOV БЛ, Сaitgareev РШ, Захаревич ВМ, Кормер АЯ и др. Оценка качества жизни пациентов с трансплантированным сердцем. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (4): 11–16. Shevchenko AO, Khalilulin TA, Mironkov BL, Saitgareev RSh, Zakharevich VM, Kormer AYA et al. Quality of life assessment in cardiac transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16 (4): 11–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-4-11-16>.
3. White-Williams C, Wang E, Rybarczyk B, Grady KL. Factors associated with work status at 5 and 10 years after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2011 Nov-Dec; 25 (6): E599–E605.
4. Симоненко МА, Федотов ПА, Ситникова МЮ, Барт ВА, Васильева ЛА, Березина АВ, Карпенко МА. Динамика показателей психологической и физической составляющих качества жизни у пациентов после трансплантации сердца: опыт НМИЦ им. В.А. Алмазова. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (9): 5749. Simonenko MA, Fedotov PA, Sitnikova MYu, Bart VA, Vasilieva LA, Berezina AV, Karpenko MA. Changes of mental and physical components of quality of life in patients after heart transplantation: experience of the Almazov National Medical Research Center. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29 (9): 5749. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/15604071-2024-5749>.
5. Klaghofer R, Sarac N, Schwegler K, Schleuniger M, Noll G, Muellhaupt B et al. Fragebogen zur psychischen Verarbeitung einer Organtransplantation: Deutsche Validierung des Transplant Effects Questionnaire (TxEQ) [Questionnaire on emotional response after organ transplantation: German validation of the Transplant Effect Questionnaire (TxEQ-D)]. *Z Psychosom Med Psychother*. 2008; 54 (2): 174–188. [German]. doi: 10.13109/zptm.2008.54.2.174. PMID: 18510834.
6. Правдина ЛР, Ульянова НЮ. Совладающее поведение и посттравматический стресс у военнослужащих. *Психология и психотехника*. 2017; 2: 59–73. Pravdina LR, Ulyanova NYu. Co-operative behavior and posttraumatic stress in servicemen. *Psychology and psychotechnics*. 2017; 2: 59–73.
7. Ахмадзай РЛМ. Оценка качества жизни реципиентов донорского сердца: дис. ... канд. мед. наук. М., 2018; 102. Ahmadzai RLM. Assessment of quality of life in donor heart recipients: diss. ... candidate of medical sciences. M., 2018; 102.
8. Wu JR, Lennie TA, Chung ML, Frazier SK, Dekker RL, Biddle MJ, Moser DK. Medication adherence mediates the relationship between marital status and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *Heart Lung*. 2012 Mar-Apr; 41 (2): 107–114. doi: 10.1016/j.

- hrtlng.2011.09.009. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22054720; PMCID: PMC3288268.
9. Pérez-San-Gregorio MÁ, Martín-Rodríguez A, Sánchez-Martín M, Borda-Mas M, Avargues-Navarro ML, Gómez-Bravo MÁ, Conrad R. Spanish Adaptation and Validation of the Transplant Effects Questionnaire (TxEQ-Spanish) in Liver Transplant Recipients and Its Relationship to Posttraumatic Growth and Quality of Life. *Front Psychiatry*. 2018 Apr 18; 9: 148. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00148. PMID: 29720952; PMCID: PMC5915644.
10. Milaniak I, Wilczek-Rużyczka E, Wierzbicki K, Sadowski J, Przybyłowski P. The influence of sense of coherence on emotional response in heart transplant recipients – a preliminary report. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014 Jun; 11 (2): 220–224. doi: 10.5114/kitp.2014.43856. Epub 2014 Jun 29. PMID: 26336426; PMCID: PMC4283861.
11. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, De Geest S. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int*. 2005 Oct; 18 (10): 1121–1133. doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00176.x. PMID: 16162098.
12. Chui MA, Deer M, Bennett SJ, Tu W, Oury S, Brater DC, Murray MD. Association between adherence to diuretic therapy and health care utilization in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*. 2003 Mar; 23 (3): 326–332. doi: 10.1592/phco.23.3.326.32112.
13. Engelbrecht N. The Role of Personal Responsibility, Agency, and Resourcefulness, in Improving Quality of Life in Survivors of Trauma. Masters of Applied Psychology. Liverpool, August 2014.
14. Kugler C, Bara C, von Waldthausen T, Einhorn I, Haastert B, Fegbeutel C, Haverich A. Association of depression symptoms with quality of life and chronic artery vasculopathy: a cross-sectional study in heart transplant patients. *J Psychosom Res*. 2014; 77 (2): 128–134.
15. Carvalho WDN, Alves Maria GDS, Gonçalves KC, Miranda AL, Moreira MDCV. Health-Related Quality of Life of Heart Transplant Recipients Living in a Developing Country. *Transplant Proc*. 2021 Jan-Feb; 53 (1): 358–363. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.05.027. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32620391.
16. Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress*. 1996 Jul; 9 (3): 455–471. doi: 10.1007/BF02103658. PMID: 8827649.
17. Tedeschi RG, Calhoun LG. Posttraumatic Growth: Conceptual Foundations and Empirical Evidence. *Psychol Inq*. 2004; 15 (1): 1–18.
18. Scrignaro M, Sani F, Wakefield JR, Bianchi E, Magrin ME, Gangeri L. Post-traumatic growth enhances social identification in liver transplant patients: A longitudinal study. *J Psychosom Res*. 2016 Sep; 88: 28–32. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.07.004. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27521649.
19. Anand-Kumar V, Kung M, Painter L, Broadbent E. Impact of organ transplantation in heart, lung and liver recipients: assessment of positive life changes. *Psychol Health*. 2014; 29 (6): 687–697. doi: 10.1080/08870446.2014.882922.
20. Tharwat S, Shaker EA. Adherence patterns to medications and their association with subsequent hospitalization in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2023 Oct; 32 (11): 1335–1344. doi: 10.1177/09612033231198826. Epub 2023 Aug 26. PMID: 37632454.

Статья поступила в редакцию 4.01.25 г.
The article was submitted to the journal on 4.01.25

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-84-89

ПРИМЕНЕНИЕ АОРТАЛЬНОГО КРИОСОХРАНЕННОГО ГОМОГРАФТА ДЛЯ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ КАНЮЛЯЦИИ ПРИ ЭКМО

Г.Б. Мороз, Д.А. Сирота, А.В. Гусева, А.В. Фомичев, Е.Э. Кливер

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

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является важным инструментом в лечении пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью в кардиохирургии. Бедренная артерия – наиболее традиционный доступ при проведении вено-артериального ЭКМО у взрослых пациентов. При наличии противопоказаний к традиционным методикам канюляции подключичная артерия является альтернативным доступом, несмотря на то что имеет ряд особенностей. В данной статье описан клинический случай, где у пациента была применена методика периферического подключения ЭКМО с канюляцией в подключичную артерию с использованием гомовитального криосохраненного гомографта брюшного отдела аорты.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, канюляция, подключичная артерия, гомографт.

USE OF CRYOPRESERVED AORTIC HOMOGRAFT FOR SUBCLAVIAN ARTERIAL CANNULATION DURING EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

G.B. Moroz, D.A. Sirota, A.V. Guseva, A.V. Fomichev, E.E. Kliver

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a vital tool in the treatment of patients with severe cardiovascular failure during heart surgery. The femoral artery is the most common access for veno-arterial ECMO in adults. Where there are contraindications to traditional cannulation techniques, the subclavian artery is an alternative access site, despite its many peculiarities. This paper presents a clinical case where peripheral ECMO connection with cannulation into the subclavian artery using a cryopreserved homovital abdominal aortic homograft was performed in a patient.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation, cannulation, subclavian artery, homograft.

ВВЕДЕНИЕ

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) – метод, позволяющий осуществлять временную поддержку жизни больных с потенциально обратимой сердечной и/или легочной недостаточностью при помощи искусственного кровообращения (ИК) и газообмена. Согласно последнему отчету ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), выживаемость у пациентов с посткардиотомным синдромом составляет 25–50%, успешное отключение от ЭКМО варьирует от 31 до 76% [1]. Бедренная арте-

рия является наиболее традиционным доступом при проведении вено-артериального ЭКМО у взрослых пациентов. Канюляция бедренной артерии сопряжена со значительными рисками, такими как окклюзия артерии, ишемия конечности, реперфузионное повреждение, приводящее к компартмент-синдрому, тромбоз, эмболия, кровотечение и образование гематом [2]. У пациентов с атеросклерозом периферических сосудов риски представленных осложнений значительно выше и могут рассматриваться как противопоказание к канюляции бедренной артерии.

Для корреспонденции: Гусева Анастасия Валерьевна. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (913) 016-81-31. E-mail: gusevaanastasya@mail.ru

Corresponding author: Anastasiya Guseva. Address: 15, Rechkunovskaya str., 630055, Novosibirsk, Russian Federation. Phone: (913) 016-81-31. E-mail: gusevaanastasya@mail.ru

В качестве альтернативы бедренному доступу у пациентов с противопоказаниями может применяться канюляция подключичной артерии. Данная методика имеет ряд особенностей и, как правило, требует участия хирурга [2]. Использование синтетических протезов лишено некоторых недостатков прямой канюляции периферических сосудов – повреждение канюлей артерии, расслоение сосуда, ишемия конечности, необходимость реконструкции артерии после деканюляции. Однако достичь хорошего гемостаза при формировании анастомоза с синтетическим протезом на фоне выраженной гипокоагуляции очень часто не удается, что приводит к кровопотере через проколы и линию анастомоза.

В данной статье нами представлен клинический случай, где у пациента была применена методика периферического подключения ЭКМО с использованием гомовитального криосохраненного гомографта брюшного отдела аорты. Гомографт был забран у донора со смертью головного мозга в процессе мультиорганного изъятия. Технология изъятия, консервации гомовитальных графтов не предполагает периода тепловой ишемии тканей, а также включает бережный этап программной заморозки, что позволяет сохранить жизнеспособность тканей гомографта, как следствие – прочность и эластичность тканей, что очень важно при выполнении хирургических манипуляций [3]. По данным литературы, ранее канюляция с применением гомографта не осуществлялась.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациенту К., мужчине 62 лет, по показаниям проведена операция экстравазальварного протезирования восходящего отдела аорты (операция David), радиочастотная абляция зон фибрилляции предсердий, аортокоронарное шунтирование. Отключение от ИК на фоне средних доз норэпинефрина, эпинефрина и добутамина. После отключения от ИК по данным чреспищеводной эхокардиографии отмечается снижение сократительной способности миокарда левого и правого желудочка. Ранний послеоперационный период протекал с отрицательной динамикой: нарастание сердечно-сосудистой недостаточности, тенденция к гипотонии, выраженные нарушения кислотно-основного состояния, трудно поддающиеся коррекции (метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия), снижение темпа диуреза. Учитывая отрицательную динамику, клиническую картину и изменения по ЭКГ, пациенту экстренно проведена коронарошунтография – отрицательной динамики не выявлено, коронарные шунты проходимы.

На вторые сутки после операции состояние пациента протекает с выраженной отрицательной динамикой: нарастание сердечно-сосудистой недостаточности, эпизоды желудочковой тахикардии, увеличение уровня лактата до 20 ммоль/л. На фоне

нестабильной гемодинамики и применения инотропных препаратов в крайне высоких дозах принято решение о подключении вено-артериального ЭКМО. Учитывая малый диаметр общих бедренных артерий и диффузный атеросклероз по данным УЗИ, принято решение отказаться от канюляции бедренной артерии. Выполнена рестернотомия, артериальная канюля для ЭКМО установлена в восходящий отдел аорты, венозная канюля заведена под УЗИ-контролем через бедренную вену. Состояние пациента на фоне ЭКМО стабилизировано. Учитывая необходимость длительной механической поддержки функции сердца, а также принимая во внимание дополнительный риск инфекционных осложнений и кровотечения при наличии хирургического диастаза грудины, на вторые сутки ЭКМО было принято решение о закрытии грудной клетки и переключении на периферическую канюляцию. Решено выполнить канюляцию правой подключичной артерии через криосохраненный гомовитальный гомографт брюшного отдела аорты. Диаметр графта – 10 мм, длина – 40 мм (рис. 1).

Хранение криосохраненных графтов осуществляется при температуре $-150...-170$ градусов Цельсия, а процедура разморозки занимает около 1,5–2 часов.

Через косой подключичный доступ размером 4 см выделена правая подключичная артерия. Диаметр артерии – 7 мм. Подготовлен гомографт брюшной аорты. Люмбальные ветви прошиты и клипированы. Далее сформирован проксимальный анастомоз «конец в бок» с подключичной артерией непрерывным обвивным швом нитью 6/0. Дистальный конец гомографта соединен с коннектором 3/8–3/8, сверху укреплен полоской сосудистого протеза из дакрона, с целью избежания прорезывания стенки гомографта. Коннектор фиксирован лавсановой нитью (рис. 2, 3).



Рис. 1. Криосохраненный гомовитальный гомографт брюшного отдела аорты

Fig. 1. Cryopreserved homovital abdominal aortic homograft

Объемная скорость перфузии (ОСП) составила 5,1 л/мин. Активированное время свертывания (АСТ) на фоне ЭКМО поддерживалось на уровне 160–190 секунд. На 9-е сутки ЭКМО в связи с прогрессирующей почечной недостаточностью, развитием олигурии в контур ЭКМО подключена ПЗПТ – непрерывный гемодиализ. На 14-е сутки ЭКМО объемная скорость перфузии снижена до 2,2–1 л/мин. Осуществлена попытка постепенного отключения от ЭКМО, с отрицательным результатом – после остановки ЭКМО отмечалась тенденция к гипотонии (АД 80/40 – 70/30 мм рт. ст.), возник пароксизм ФП, потребовалась инфузия двух инотропных препаратов в высоких дозах. Решено продолжить ЭКМО. На 19-й день ЭКМО произошла

дислокация артериальной канюли из зоны анастомоза между гомографтом и подключичной артерией. На артериальную линию ЭКМО был наложен зажим, хирургом выполнена повторная канюляция в гомографт и фиксация лигатурным узлом. Во время остановки ЭКМО проводилась сердечно-легочная реанимация в течение 7 минут до возобновления работы ЭКМО. Состояние пациента стабилизировано, восстановлена ОСП – 4,3 л/мин, пациент пришел в сознание, продолжено лечение. На 27-е сутки механическая поддержка кровообращения снижена на фоне стабильной системной гемодинамики, отсутствия признаков тканевой гипоперфузии при ОСП до 1 л/мин, принято решение об остановке ЭКМО и де-

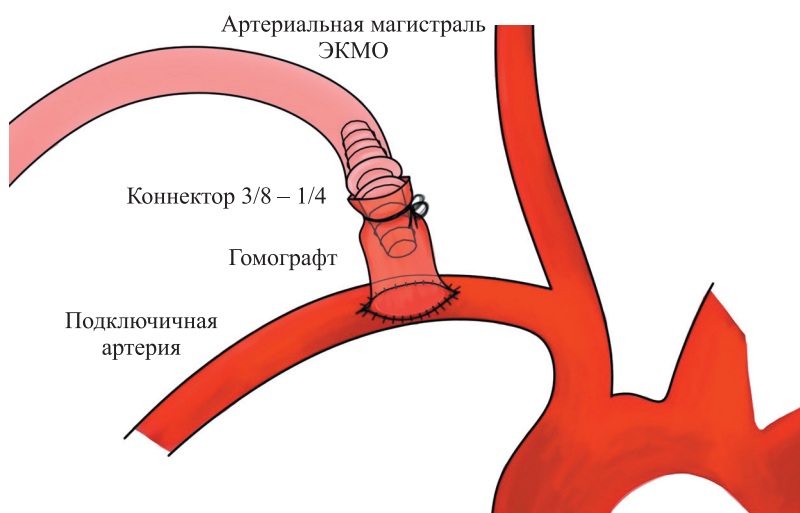


Рис. 2. Схема артериальной канюляции с использованием гомографта

Fig. 2. Scheme of subclavian arterial cannulation using a homograft

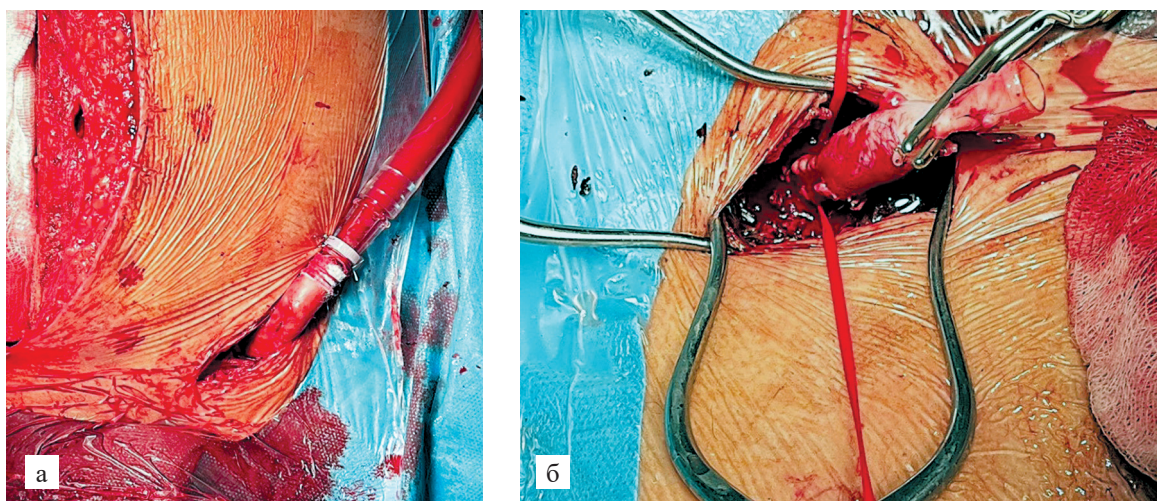


Рис. 3. Интраоперационное фото: а – коннекция между артериальной магистралью и гомографтом, подшитым к подключичной артерии; б – анастомоз между подключичной артерией и гомографтом

Fig. 3. Intraoperative photo: а – connection between the arterial trunk and homograft sutured to the subclavian artery; б – anastomosis between the subclavian artery and homograft

канюляции. Общее время лечения пациента на ЭКМО составило 27 суток.

После отключения от ЭКМО у пациента сохраняется печеночная недостаточность (билирубин крови 261 ммоль/л) и почечная дисфункция, на этом фоне продолжен гемодиализ с цитратной антикоагуляцией. После отключения от ЭКМО на фоне дальнейшего снижения инотропной поддержки явления сердечно-сосудистой недостаточности не нарастали, продолжалось лечение пациента в условиях ОРИТ на ИВЛ через трахеостому. Стоит отметить, что на протяжении всей поддержки ЭКМО не выявлено

трудностей, связанных с проходимостью артериальной канюли или графта, а также кровотечения в области канюляции.

На 14-е сутки после отключения от ЭКМО – летальный исход вследствие полиорганной недостаточности.

Мы выполнили гистологический анализ фрагмента размороженного криосохраненного гомовитального графта. Выявлены умеренные воспалительные изменения со стороны интимального слоя (рис. 4).

Проведенное иммуногистохимическое исследование (ИГХ) эндотелиального фактора CD34, который является хорошо известным маркером клеток-предшественников кровеносных сосудов и стромальных тканей, показало тенденцию к образованию сосудов емкостного типа в адвентициальном слое (рис. 5). ИГХ-реакция с антителом к ASM выявило позитивную экспрессию α -актин гладкомышечных клеток в стенке криосохраненного гомографта с очаговым ее отсутствием в среднем слое.

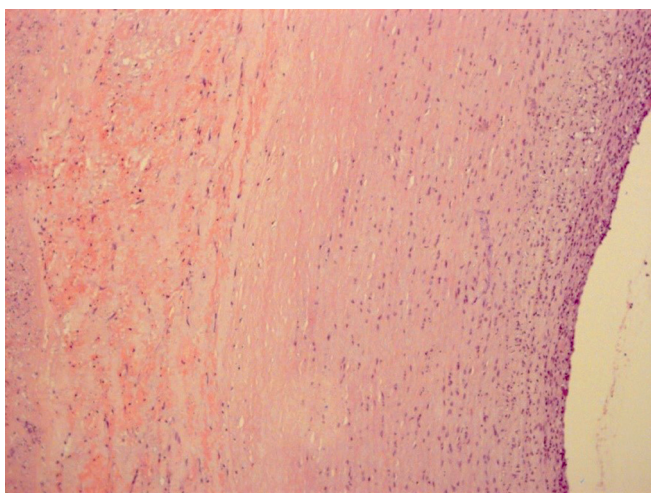


Рис. 4. Фрагмент криосохраненного гомографта. Воспалительные изменения интимы. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$

Fig. 4. Fragment of cryopreserved homograft. Inflammatory changes in the intima. H&E staining. $\times 400$

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭКМО является важным инструментом в лечении пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью в кардиохирургии [4, 5]. Поддержка ЭКМО может быть реализована при помощи периферической либо центральной канюляции [4]. Центральная методика канюляции сопряжена с более высоким процентом кровотечений, потребностью в большем количестве трансфузий компонентов крови, необходимостью в повторных операциях и наличием хирургического диастаза грудины, который требует отсроченного ушивания грудной клетки [6, 7]. При применении центральной канюляции практиче-

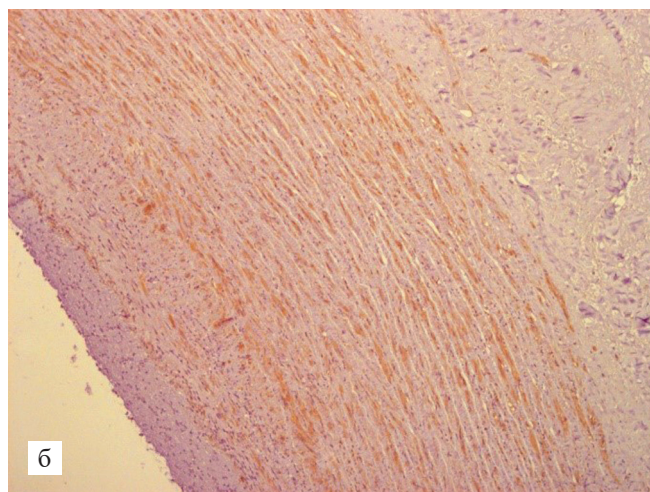
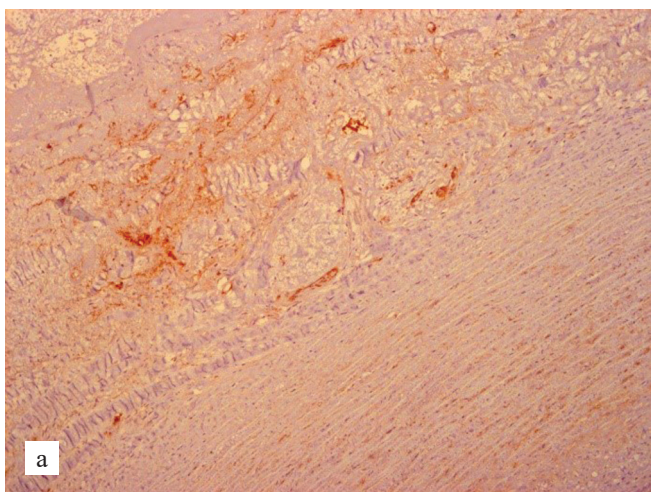


Рис. 5. Фрагмент криосохраненного гомографта: а – формирование сосудов емкостного типа, экспрессия (CD34) в адвентициальном слое; б – неравномерная позитивная экспрессия актина (ASM). $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование

Fig. 5. Fragment of a cryopreserved homograft: а – formation of capacitance-type vessels, expression (CD34) in the adventitial layer; б – uneven positive actin expression (ASM). $\times 400$. Immunohistochemistry

ски отсутствуют шансы активизации пациентов на ЭКМО [8]. По данным анализа многоцентрового регистра данных (781 пациент на ЭКМО) и метаанализа, 30-дневная летальность при центральном ЭКМО показала более высокие значения по сравнению с периферическим ЭКМО (72 и 61% соответственно $p = 0,004$) [7].

Периферическая методика канюляции способна обеспечить меньшую травматичность, возможность подключения без участия хирургической бригады, а также имеет высокий потенциал по активизации пациента [2]. В Центре им. ак. Е.Н. Мешалкина за последние два года периферическая канюляция при вено-артериальном ЭКМО была применена в 61% случаев.

Стандартным сосудистым доступом при периферической канюляции для вено-артериальной ЭКМО является общая бедренная артерия и бедренная вена [2]. Особенностью бедренной канюляции является ретроградное направление потока, что в ряде случаев может приводить к повышению давления в ЛЖ, усугублять его дисфункцию, способствовать развитию отека легких, повышать риск тромбообразования в полости левого желудочка и существенно снижать шансы на восстановление его функции [9]. Такая ситуация чаще всего требует дополнительных вмешательств, целью которых является разгрузка левого желудочка. Существуют разные способы разгрузки левого желудочка, все они достаточно инвазивны и порой в зависимости от выбранной тактики требуют дополнительных устройств механической поддержки [10].

При канюляции в подключичную артерию чаще всего используется способ установки артериальной канюли через сосудистый протез посредством анастомоза. Таким образом, не нарушается целостность просвета артерии по сравнению с установкой канюли через стенку артерии. Также это облегчает процедуру деканюляции, снижает риск ишемии конечности, уменьшает риск диссекции артерии и необходимости выполнения пластики сосудистой стенки после прекращения ЭКМО [11].

При канюляции в подключичную артерию основной процент непальсирующего кровотока ЭКМО идет антеградно через дугу в нисходящую аорту, что является более физиологичным вариантом и не вызывает увеличения постнагрузки на ЛЖ в отличие от бедренной канюляции, когда поток крови идет навстречу естественному току крови из левого желудочка [9, 12]. Нами представлен клинический случай применения ЭКМО в периферическом вено-артериальном варианте в течение 27 суток с канюляцией в криосохраненный гомографт брюшной аорты. Канюляция в гомографт, анастомозируемый с подключичной артерией, в клинической практике была применена впервые. Проанализировав литературные данные

(PubMed, Google Scholar, eLIBRARY), мы не нашли случаев использования гомографта для канюляции в подключичную артерию при подключении ЭКМО.

Канюляция в гомографт позволила, во-первых, снизить кровоточивость в месте установки артериальной канюли в условиях высокого давления (до 250 мм рт. ст.) на уровне анастомоза за счет эластичности стенки сосудистого графта, отсутствия деформации анастомоза. При использовании же синтетических протезов ввиду ригидности их стенки, порозности зачастую очень сложно добиться удовлетворительного гемостаза как в зоне линии анастомоза, так и в области проколов, а также пропотевания стенки протеза. Во-вторых, позиционная маневренность канюли при использовании графта оказалась гораздо выше.

Известно, что качество криосохраненного гомографта зависит от технологии приготовления, а наиболее важный фактор – длительность периода тепловой ишемии ткани до этапа консервации. Термин «гомовитальный» предполагает сохранение жизнеспособности значительной части эндотелия, фибробластов и интерстиция после консервации графта. Следует отметить, что криоконсервация не вызывает сильного повреждения интактной ткани. Наилучшие показатели прочности и эластичности стенки демонстрируют графты, забранные у донора со смертью мозга во время мультиорганного изъятия, когда период тепловой ишемии отсутствует. И напротив, если участки сосудистого русла забираются у трупа спустя часы и сутки после наступления биологической смерти, риск несостоятельности и разрыва стенки графта велик [3].

Показано, что клеточный метаболизм не претерпевает изменений при холодовой ишемии до 24 часов и тепловой ишемии, не превышающей 12 часов [13]. Однако Yankah and Hetzer (1987) продемонстрировали, что лишь 24% эндотелиальных клеток выживают при 2-часовой тепловой ишемии, а тепловая ишемия в течение 12 часов приводит к апоптозу клеток [13]. Полученные гистологические данные не противостоят ранее опубликованным литературным данным и подтверждают сохранение жизнеспособности значительной части морфологических структур гомовитального криосохраненного гомографта.

Основным недостатком представленной технологии является невозможность экстренного подключения ЭКМО, так как процедура разморозки графта (около 1,5–2 часов) и формирование анастомоза требуют определенного времени. Также в условиях дефицита доноров необходимо обеспечивать постоянный запас графтов необходимого диаметра, что не всегда возможно. Юридически использование гомографта является трансплантацией «участка сосудистого русла», а следовательно, должны быть соблюдены все необходимые процедуральные и до-

кументальные аспекты, что в urgentных случаях может быть трудновыполнимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует успешный опыт использования криосохраненного сосудистого гомографта при периферическом подключении ЭКМО. Борьба с геморрагическими осложнениями в условиях длительной механической поддержки является одним из серьезных факторов успеха, что определяет актуальность накопления опыта использования представленной технологии для формирования окончательных выводов о ее эффективности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Whitman GJR. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of postcardiotomy shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Jan; 153 (1): 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.08.024>.
2. Kervan U, Kocabeyoglu SS, Sert DE, Aygün E, Kavasoğlu K, Karahan M et al. A novel technique of subclavian artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Exp Clin Transplant.* 2017 Dec; 15 (6): 658–663. doi: 10.6002/ect.2016.0002.
3. Островский ЮП, Спиридонов СВ, Муратов РМ, Юдина ОА. Технология изготовления и методика использования криосохраненных аллографтов в хирургии пороков аортального клапана. Минск: Беларуская навука, 2016. 232 с. Ostrovsky YuP, Spiridonov SV, Muratov RM, Yudina OA. Technology of manufacturing and technique of using cryopreserved allografts in surgery of aortic valve malformations. Minsk: Belarusian Science, 2016. 232 p.
4. Jacob S, MacHannaford JC, Chamogeorgakis T, Gonzalez-Stawinski GV, Felius J, Rafael AE et al. Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation with subclavian venoarterial cannulation to increase mobility and recovery in a patient awaiting cardiac transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017 Apr; 30 (2): 224–225. <https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929596>.
5. Wallinder A, Pellegrino V, Fraser JF, McGiffin DC. ECMO as a bridge to non-transplant cardiac surgery. *J Card Surg.* 2017 Aug; 32 (8): 514–521. <https://doi.org/10.1111/jocs.13172>.
6. Raffa GM, Kowalewski M, Brodie D, Ogino M, Whitman G, Meani P et al. Meta-analysis of peripheral or central extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy and non-postcardiotomy shock. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jan; 107 (1): 311–321. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.05.063>.
7. Mariscalco G, Salsano A, Fiore A, Dalén M, Ruggieri VG, Saeed D et al. Peripheral versus central extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy shock: multicenter registry, systematic review, and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Nov; 160 (5): 1207–1216.e44. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.078>.
8. Saeed D, Stosik H, Islamovic M, Albert A, Kamiya H, Maxhera B, Lichtenberg A. Femoro-femoral versus atrio-aortic extracorporeal membrane oxygenation: selecting the ideal cannulation technique. *Artif Organs.* 2014 Jul; 38 (7): 549–555. <https://doi.org/10.1111/aor.12245>.
9. Ahmed Y, Lynch SR, Haft JW, Moll FL, van Herwaarden JA, Burris NS et al. Patient-specific computational modeling of different cannulation strategies for extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2022 Nov 1; 68 (11): e179–e187. doi: 10.1097/MAT.0000000000001819.
10. Ezad SM, Ryan M, Donker DW, Pappalardo F, Barrett N, Camporota L et al. Unloading the left ventricle in venoarterial ECMO: in whom, when, and how? *Circulation.* 2023 Apr 18; 147 (16): 1237–1250. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062371>.
11. Готье СВ, Понцов ВН, Спирина ЕА. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в кардиохирургии и трансплантологии. М.–Тверь: Триада, 2013. 272 с. Gautier SV, Poptsov VN, Spirina EA. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiac surgery and transplantation. M.–Tver: Triada, 2013. 272 p.
12. Kinsella JP, Gerstmann DR, Rosenberg AA. The effect of extracorporeal membrane oxygenation on coronary perfusion and regional blood flow distribution. *Pediatr Res.* 1992 Jan; 31 (1): 80–84. doi: 10.1203/00006450-199201000-00015.
13. Smit FE, Bester D, van den Heever JJ, Schlegel F, Botes L, Dohmen PM. Does prolonged post-mortem cold ischemic harvesting time influence cryopreserved pulmonary homograft tissue integrity? *Cell Tissue Bank.* 2015 Dec; 16 (4): 531–544. doi: 10.1007/s10561-015-9500-2.

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-90-102

СКАФФОЛД НА ОСНОВЕ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ ПЕЧЕНИ СВИНЬИ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ И ФУНКЦИИ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА

Н.В. Баранова¹, А.С. Пономарева¹, А.Д. Белова¹, Л.А. Кирсанова¹, Д.Д. Филин^{1, 2},
Е.А. Немец¹, Ю.Б. Басок¹, В.И. Севастьянов^{1, 3}

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

² ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», Москва, Российская Федерация

³ АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Создание биоинженерных конструкций поджелудочной железы (ПЖ) на основе скаффолдов из децеллюляризованных тканей и островков Лангерганса (ОЛ) может позволить пролонгировать функциональную активность трансплантированных ОЛ больным сахарным диабетом I типа. **Цель:** исследование *in vitro* влияния скаффолда из фрагментов децеллюляризованной печени свиньи (СДПс) на жизнеспособность и инсулинпродуцирующую функцию изолированных ОЛ человека. **Материалы и методы.** Проводили гистологическое исследование полученного СДПс, количественное определение ДНК и исследование цитотоксического действия. ОЛ выделяли из фрагментов ПЖ человека, используя коллагеназную методику. Культивирование ОЛ в монокультуре (контрольная группа), в присутствии СДПс (опытная группа 1) или скаффолда из фрагментов децеллюляризованной ПЖ человека (СДПЖч) (опытная группа 2) проводили в стандартных условиях. Жизнеспособность ОЛ оценивали с помощью флуоресцентного окрашивания витальным красителем. Базальную и под нагрузкой глюкозой концентрации инсулина определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выбранный протокол децеллюляризации позволил сохранить в образцах СДПс основной состав и структуру внеклеточного матрикса ткани печени. Образцы не оказывали цитотоксического действия, а остаточное количество ДНК в скаффолде не превышало 1,0%. ОЛ опытных групп не проявляли значительных признаков деструкции и фрагментации в течение 10 суток инкубации по сравнению с ОЛ контрольной группы. На 10-е сутки жизнеспособность ОЛ опытной группы 1 составила 64%, опытной группы 2 – 72%, а ОЛ контрольной группы – менее 20%. После первых суток культивирования концентрация инсулина в опытной группе 1 была выше на 29,0% по сравнению с контрольной группой, в опытной группе 2 – на 39,1%. Разница между концентрациями инсулина опытных групп 1 и 2 относительно контрольной группы на 10-е сутки эксперимента составила 124,8 и 150,9% соответственно. Под нагрузкой глюкозы концентрация инсулина в опытной группе 1 была выше в 1,7 раза, чем в контрольной группе, в опытной группе 2 – выше в 2,2 раза. **Заключение.** Полученный СДПс положительно влияет на жизнеспособность и инсулинпродуцирующую функцию ОЛ. При создании биоинженерной конструкции ПЖ СДПс может быть использован в качестве компонента, получаемого в достаточном количестве из доступного источника.

Ключевые слова: децеллюляризация, печень свиньи, скаффолд, островки Лангерганса.

Для корреспонденции: Пономарева Анна Сергеевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел.: (499) 196-26-61; (926) 585-23-73. E-mail: a.s.ponomareva@gmail.com

Corresponding author: Anna Ponomareva. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 196-26-61; (926) 585-23-73. E-mail: a.s.ponomareva@gmail.com

DECELLULARIZED PORCINE LIVER SCAFFOLD FOR MAINTAINING THE VIABILITY AND CAPACITY OF PANCREATIC ISLETS

N.V. Baranova¹, A.S. Ponomareva¹, A.D. Belova¹, L.A. Kirsanova¹, D.D. Filin^{1, 2}, E.A. Nemets¹, Yu.B. Basok¹, V.I. Sevastianov^{1, 3}

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

² Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Bioengineered pancreatic constructs based on scaffolds made from decellularized tissues and pancreatic islets (PIs) may be used to extend the functional activity of transplanted PIs in patients with type I diabetes. Objective: to investigate *in vitro* the effect of decellularized porcine liver scaffold (DPLS) on the viability and insulin-producing capacity of isolated human PIs. **Materials and methods.** The resulting DPLS was subjected to histological examination, DNA quantification, and cytotoxic effect testing. The PIs were isolated from human pancreas fragments using the collagenase technique. Under standard conditions, PIs were cultured in three different environments: monoculture (control group), with DPLS present (experimental group 1) or with decellularized human pancreas scaffold (DHPS) present (experimental group 2). Vital fluorescent dyes were used to evaluate the viability of PIs. Basal and glucose-loaded insulin concentrations were determined by enzyme immunoassay. **Results.** The basic composition and structure of the extracellular matrix of liver tissue in DPLS samples were preserved thanks to the selected decellularization procedure. The samples had no cytotoxic effect, and the residual amount of DNA in the scaffold did not exceed 1.0%. PIs from the experimental groups showed no significant signs of degradation and fragmentation during the 10-day incubation period compared to PIs from the control group. On day 10, the viability of PIs from experimental group 1 was 64%, that of experimental group 2 was 72%, and that of the control group was less than 20%. After the first day of culturing, insulin concentration were 29.0% higher in experimental group 1 and 39.1% higher in experimental group 2 compared to the control group. On day 10 of the experiment, insulin levels in experimental groups 1 and 2 differed by 124.8% and 150.9%, respectively, from the control group. Under a glucose load, the insulin level in experimental group 1 was 1.7 times higher than in the control group, whereas that of experimental group 2 was 2.2 times higher. **Conclusion.** The resulting DPLS has a positive effect on the viability and insulin-producing capacity of PIs. When creating a bioengineered construct of PIs, DPLS can be used as a component obtained in sufficient quantity from an available source.

Keywords: decellularization, porcine liver, scaffold, pancreatic islets.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантацию функционально активных панкреатических островков можно считать одним из самых безопасных и наименее инвазивных трансплантационных методов лечения тяжелых случаев сахарного диабета I типа (СД I) [1]. Приоритетной задачей клеточной терапии при лечении СД I является максимально длительное сохранение жизнеспособности и функциональной активности пересаженных β-клеток, поскольку на метаболическую функцию островкового трансплантата отрицательно влияют такие факторы, как гипоксия, окислительный стресс, частичный тромбоз воротной вены и мгновенная воспалительная реакция, опосредованная кровью. Кроме того, в процессе выделения островки подвергаются действию ряда повреждающих факторов, что также приводит к снижению функции островкового трансплантата. Нарушается васкуляризация и иннервация панкреатических островков, а также принципиально меняется сигнальное взаимодействие между остров-

ковыми клетками и компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ).

Последние достижения тканевой инженерии продемонстрировали перспективность применения новых технологий для увеличения продолжительности жизни пересаженных островков [2–4], в том числе создание биоинженерных конструкций эндокринного отдела поджелудочной железы на основе децеллюляризованных скаффолдов, рецеллюляризованных инсулинпродуцирующей клеточной популяцией [5]. Для получения скаффолдов органы или ткани подвергают процессу децеллюляризации для удаления клеточных компонентов, несущих наибольшую антигенную нагрузку, при максимально полном сохранении состава ВКМ (белки и факторы роста) [6, 7]. Трехмерные скаффолды, очищенные от ДНК и сохранившие в своем составе основные белки, обеспечивают близкое к естественному микроокружение для функциональных клеток, что позволяет оптимизировать условия для их пролонгированной жизнедеятельности [3]. Кроме того, скаффолды из

децеллюляризованных тканей обеспечивают эффективную репопуляцию функциональными клетками, поскольку содержат соответствующую трехмерную архитектуру и сохраненный пространственный каркас из компонентов ВКМ для поддержания клеточной адгезии и функциональной активности.

Культивирование островков Лангерганса (ОЛ) в присутствии скаффолдов из децеллюляризованной поджелудочной железы (СДПЖ) способствует сохранению их структуры, пролонгирует жизнеспособность и инсулинпродуцирующую функцию по сравнению с островками, культивированными в стандартных условиях [5, 8, 9]. СДПЖ также обеспечивают островковым клеткам пролонгированное выживание и функционирование *in vivo* [10, 11].

Как известно, печень и поджелудочная железа (ПЖ) имеют сходный путь эмбрионального развития (возникают из одной и той же части энтодермы передней кишки). Кроме того, ВКМ печени и ПЖ сопоставимы между собой и включают такие компоненты, как коллаген I, III, IV типа, эластин, ламинин, фибронектин, гликозаминогликаны [4, 7]. В связи с этим скаффолд из децеллюляризованной ткани печени (СДП) может служить альтернативным каркасом при создании биоинженерных конструкций, способным обеспечить благоприятную среду для инсулинпродуцирующих клеток. Помимо этого, на сегодняшний день пересадка островков в паренхиму печени через порталную вену является основным клинически одобренным местом трансплантации [12, 13]. СДП обеспечивает сохранность не только клеток печени [14, 15], но и эндокринных островковых клеток [16]. Так, исследователи продемонстрировали, что трехмерный скаффолд, полученный с помощью децеллюляризации целых долей печени мыши, способствует пролонгированному выживанию и поддержанию функции изолированных ОЛ мыши *in vitro* [17].

Goh et al. показали возможность заселения скаффолда из децеллюляризованной печени мыши инсулинпродуцирующими клеточными агрегатами, сформированными из дифференцированных плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток человека. Обширная структура сосудистой сети СДП в отличие от СДПЖ позволила равномерно заселить весь его объем клеточными агрегатами, а также обеспечить клеткам эффективную доставку питательных веществ при культивировании в биореакторе в течение девяти суток [18].

Также был продемонстрирован потенциал скаффолдов из других децеллюляризованных органов для пролонгирования функции ОЛ. В работе [19] скаффолд из децеллюляризованной селезенки крысы повышает секрецию инсулина засеянных на него клеток MIN6 по сравнению с двумерной (2D) культурой и

может считаться подходящим носителем для трансплантации β -клеток. Разработанная биоискусственная ПЖ на основе децеллюляризованных легких свиньи и ОЛ человека оставалась жизнеспособной и поддерживала секрецию инсулина *in vitro*, сопоставимую с секрецией свежeweделенными островками, и следовательно, может быть использована для скрининга лекарств в режиме реального времени [20].

Ожидается, что такая стратегия создания биоинженерной конструкции поджелудочной железы найдет потенциальное применение в доклинических испытаниях, разработке лекарств и терапии сахарного диабета.

При создании биоинженерной конструкции на основе функциональных клеток человека и децеллюляризованного скаффолда из аллогенных тканей не удастся избежать проблемы нехватки донорских органов, что обуславливает необходимость получения скаффолда из ксеногенного материала, например свиного. Кроме того, имплантаты, полученные на основе децеллюляризованных тканей и органов свиньи, например кожи, мочевого пузыря, клапанов сердца, тонкого кишечника, успешно применяются в клинической практике [21]. Также отметим, что экзокринная активность поджелудочной железы, а соответственно, возможность самопереваривания панкреатической ткани осложняет забор и транспортировку ксеногенного органа. Печень лишена данного недостатка, что делает ее привлекательной для тканевой инженерии поджелудочной железы.

Целью нашей работы было получение скаффолда из фрагментов децеллюляризованной печени свиньи (СДПс) и исследование *in vitro* его влияния на жизнеспособность и инсулинпродуцирующую функцию изолированных островков Лангерганса человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Для выделения ОЛ и получения скаффолда из децеллюляризованной ткани поджелудочной железы человека (СДПЖч) использовали фрагменты панкреатической ткани, полученные при резекции поджелудочной железы (ПЖ) у пациентов. Все манипуляции были проведены согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», принятой 18-й Всемирной медицинской ассамблеей (Финляндия, 1964 г.) в соответствии с действующим текстом пересмотра. Получено заключение об одобрении проведения экспериментальных исследований от Локального этического комитета при ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России от 16 марта 2018, протокол № 160318-1/1э.

Фрагменты панкреатической ткани помещали в раствор Хенкса (+4 °C) с антибиотиком/антимикотиком и хранили при температуре +4...+6 °C до процедуры выделения островков не более 10 часов.

В экспериментах использовали СДПЖч, полученный в результате децеллюляризации фрагментов панкреатической ткани человека по разработанному нами ранее протоколу [22].

Скаффолд из децеллюляризованной ткани печени (СДПс) получали, используя печень свиньи (вес 20 кг, возраст 3 месяца, ООО «АПК «Промагро», г. Старый Оскол).

Получение и исследование скаффолда из децеллюляризованных фрагментов печени свиньи

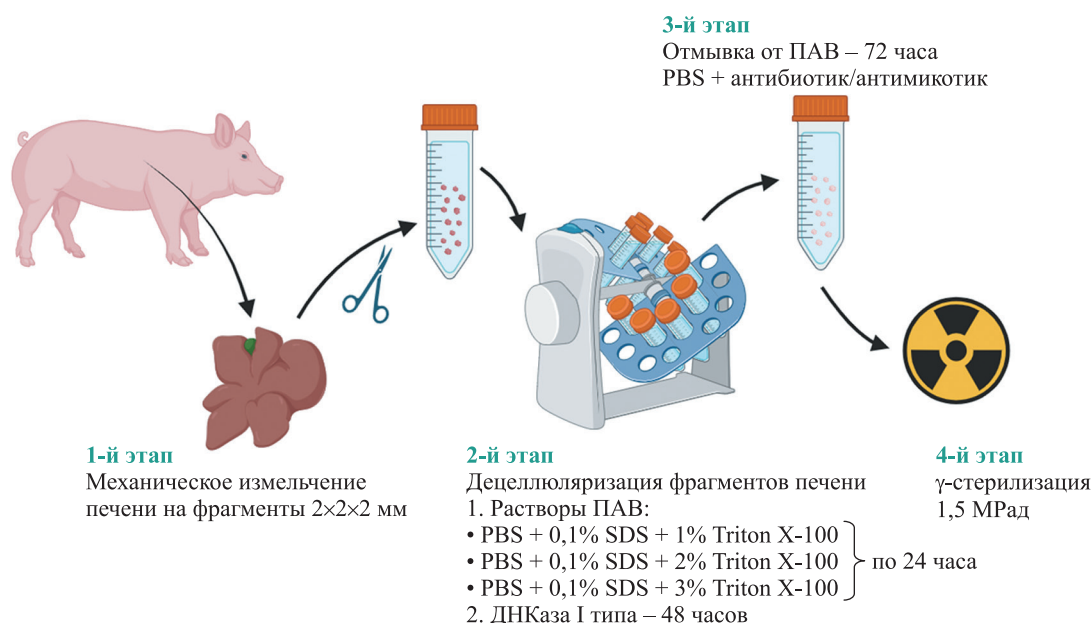
Децеллюляризацию печени свиньи проводили, ориентируясь на протокол, включающий обработку измельченной механическим способом ткани (размер фрагментов не более 2×2×2 мм) в трех сменах (по 24 ч для каждой смены) фосфатно-солевого буферного раствора (PBS), содержащего 0,1% додецилсульфата натрия (SDS) и повышающуюся концентрацию Triton X-100 (1, 2 и 3%), а также обработку ДНКазой I типа (Sci-Store, Россия) [23]. Фрагменты печени свиньи обрабатывали при комнатной температуре в условиях непрерывного перемешивания на магнитной мешалке со скоростью 300 об/мин. Для достижения полноты удаления клеточных компонентов, измеряемой по остаточному количеству ДНК, СДПс

обрабатывали в растворе ДНКазы I типа. Далее СДПс отмывали от остатков поверхностно-активных веществ в течение 72 часов, проводя инкубацию образцов в PBS, содержащем антибиотик/антимикотик. Образцы СДПс стерилизовали γ -облучением дозой 1,5 Мрад (рис. 1).

Стерильные образцы СДПс хранили при температуре –20 °C и непосредственно перед началом эксперимента измельчали до размера частиц 500 ± 45 мкм для уменьшения степени микрогетерогенности.

Осуществляли определение содержания ДНК в исходной и децеллюляризованной ткани печени свиньи. Для этого проводили выделение ДНК из образцов с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, Германия) согласно инструкции производителя. Для количественного определения ДНК использовали флуоресцентный краситель Picogreen Quant-iT (Thermo Fisher Scientific, США) и микропланшетный ридер Spark 10M (Tecan Trading, Швейцария), с помощью которого проводили анализ полученной термоэлектронной эмиссии при длине волны 520 нм.

Для гистологического исследования образцы исходной ткани и СДПс фиксировали в 10% растворе забуференного формалина (Бiovitrum, Россия), промывали в проточной воде, обезвоживали в этаноле восходящей концентрации (70, 80, 90 и 96%), выдерживали в смеси 96% этанола с хлороформом и заливали в парафин. Гистологические срезы депарафинировали, регидратировали и окрашивали гема-



Created in BioRender.com bio

Рис. 1. Схема получения скаффолда из децеллюляризованной ткани печени свиньи (СДПс)

Fig. 1. Schematic representation of how a decellularized porcine liver scaffold (DPLS) is obtained

токсилином Майера (Dako, Дания) и 1% раствором эозина (Биовитрум, Россия) и по методу Массона на общий коллаген. Окрашенные срезы заключали в бальзам Bio Mount (Bio-Optica, Италия). Анализ и фотосъемку препаратов проводили с использованием инвертированного микроскопа Nikon Eclipse Ti (Nikon, Япония).

Цитотоксичность образцов СДПс *in vitro* оценивали методом прямого контакта в соответствии со стандартом ГОСТ ISO 10993-5-2011 [24] на культуре фибробластов мыши линии NIH/3T3. Клетки высевали в культуральные плоскодонные 24-луночные планшеты и инкубировали при температуре +37 °C в стандартных условиях до образования монослоя со степенью конфлюэнтности 80–85%. На поверхность образовавшегося монослоя клеток помещали исследуемые образцы. Через 24 часа инкубации оценивали морфологию клеток. Отрицательным контролем служила полная ростовая среда для клеток NIH/3T3, положительным – стандартный раствор цинка в азотной кислоте (9,95 мг Zn в 1–2 масс.% HNO₃, разведение 1 : 200 раствором 0,9% NaCl для инъекций). Визуально культуру клеток оценивали с помощью светового микроскопа Nikon Eclipse Ti (Nikon, Япония).

Выделение и идентификация островков Лангерганса человека

Выделение островков проводили, ориентируясь на коллагеназную методику, используя коллагеназу NB1 (активность 20 PZ U/g ткани) и нейтральную протеазу NP (активность 1,5 DMC U/g ткани) (Serva, Германия) [9, 22].

Свежевыделенные островки идентифицировали с помощью окрашивания дитизоном (Sigma-Aldrich, США), который маркирует цинк в гранулах инсулина. Для этого часть суспензии смешивали с раствором красителя в соотношении 2 : 1 и инкубировали 20–30 мин при температуре +37 °C. Результат окрашивания, а также подсчет островков осуществляли с помощью светового микроскопа Nikon Eclipse Ti (Nikon, Япония). Полученную суспензию островков ресуспендировали в полной ростовой среде и использовали в эксперименте не позднее 24 часов после выделения.

Культивирование островков Лангерганса человека в монокультуре и в присутствии скаффолдов

Приблизительно равное количество изолированных островков ($n = 250 \pm 10$) вносили в три культуральных флакона 25 см² (Greiner bio-one, Германия). В первый культуральный флакон (контрольная группа) скаффолды не добавляли. Во второй культураль-

ный флакон вносили $20,0 \pm 0,1$ мг СДПс (опытная группа 1). В третий культуральный флакон вносили $20,0 \pm 0,1$ мг СДПЖч (опытная группа 2). Островки контрольной и опытных групп культивировали в полной ростовой среде, содержащей DMEM (глюкоза 1,0 г/л) (ПанЭко, Россия), 10% ЭТС (HyClone, США), Hepes (Gibco, США), 2 mM L-глутамина (ПанЭко, Россия), 1% антибиотика/антимикотика (Gibco, США). Культивирование островков проводили в стандартных условиях при +37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, с ежедневным визуальным мониторингом и фотосъемкой с помощью инвертированного микроскопа Nikon Eclipse Ti (Nikon, Япония), оснащенного цифровой камерой. Смену культуральной среды осуществляли на сроках 1, 3, 7 и 10 суток с целью отбора проб для последующего исследования на содержание инсулина методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Определение жизнеспособности островков Лангерганса

Для определения жизнеспособности свежewe-деленных и культивированных ОЛ человека проводили флуоресцентное окрашивание витальным красителем LIVE/DEAD Cell Viability/Cytotoxicity Kit (Molecular Probes, США). Для окрашивания витальным красителем часть суспензии островков (монокультуры или со скаффолдами) помещали в чашку Петри, смешивали с приготовленным рабочим раствором красителя в соотношении 2 : 1 и инкубировали в темноте в течение 15–30 мин. Используя люминесцентный микроскоп Nikon Eclipse 50i (Nikon, Япония), подсчитывали процент жизнеспособных островков, демонстрирующих зеленую флуоресценцию в окрашенном образце.

Определение инсулинпродуцирующей функции островков Лангерганса

Для определения базальной концентрации инсулина в контрольной и опытных группах на сроках 1, 3, 7 и 10 суток определяли с помощью набора для ИФА ELISA Kit for insulin Human CEA448 Hu-96 (Cloud-Clone Corp., США) согласно инструкции производителя. Для этого в культуральных флаконах проводили замену ростовой среды с содержанием глюкозы 2,8 ммоль/л. После 1 часа инкубации в прежних условиях (+37 °C, 5% CO₂) осуществляли отбор проб культуральной среды.

Изменения содержания гормона под нагрузкой глюкозой до 25 ммоль/л оценивали на вторые сутки инкубации. Для этого ростовую среду заменяли на свежую с низким содержанием глюкозы 2,8 ммоль/л. После 60-минутной инкубации в прежних условиях отбирали и замораживали (–23 °C) пробы культуральной среды. Затем из этих культуральных флако-

нов удаляли ростовую среду и заменяли на свежую с высокой концентрацией глюкозы 25 ммоль/л. Через 60 минут инкубации в указанных условиях также отбирали пробы культуральной среды (по 2 пробы для каждого срока культивирования) и также замораживали (-23°C) для дальнейшего исследования методом ИФА.

Результаты количественного определения рассчитывали, измеряя оптическую плотность на микропланшетном ридере Spark 10M (Tecan Trading, Швейцария) с программным обеспечением Spark Control Magellan V1.2.20 на длинах волн 450 и 550 нм для учета оптических дефектов микропланшета. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью приложения Microsoft Office Excel (2016). Различия считали статистически достоверными, когда уровень значимости p не превышал порогового значения 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Скаффолд из фрагментов децеллюляризованной печени свиньи

В результате децеллюляризации фрагментов печени свиньи, основанной на комплексном использовании химического (обработка растворами SDS и Triton X-100) и ферментативного (обработка ДНКазой I типа) способов обработки ткани печени, получен мелкодисперсный СДПс с остаточным количеством ДНК не более $10,3 \pm 1,5$ нг/мг, что составляет менее 1% от количества ДНК в нативной печени, и с сохранением тонковолокнистой структуры и основного состава ВКМ печени свиньи.

Для нативной ткани печени свиньи характерно выраженное деление паренхимы на дольки, ограниченные прослойками соединительной ткани (рис. 2, а). При окрашивании по методу Массона в соединительно-тканых тяжах хорошо идентифицируются синие коллагеновые волокна (рис. 2, б).

Образцы СДПс характеризуются сохраненной волокнистой структурой с наличием отчетливо различимых тонких волокон ВКМ. В структуре скаффолда определяется как междольковая, так и внутридольковая строма (рис. 2, в, г). При этом в образцах наблюдается отсутствие клеток и клеточного детрита, что подтверждается также количественной оценкой содержания сохранившейся ДНК.

Согласно проведенной оценке *in vitro*, биосовместимые свойства СДПс отвечают критериям биологической безопасности по показателям цитотоксичности. Анализ результатов исследования на цитотоксичность проводился согласно оценочной шкале степени ответной реакции клеток после инкубации с образцами. При контакте с образцами СДПс морфология и жизнеспособность фибробластов от-

носительно отрицательного контроля не изменились (степень реакции 0) (рис. 2, д, е). Таким образом, исследованные образцы не оказывают цитотоксического действия.

Свежевыделенные островки Лангерганса человека

После выделения наблюдали значительное количество островков различных размеров с преимущественно округлой формой и гладкой поверхностью. Избирательное окрашивание дитизоном β -клеток в красно-оранжевый цвет позволило идентифицировать ОЛ (рис. 3, а). Прижизненное окрашивание LIVE/DEAD демонстрировало зеленую флуоресценцию 95–98% свежевыделенных островков (рис. 3, б).

Жизнеспособность островков Лангерганса

После выделения большинство ОЛ контрольной группы в течение первых трех суток инкубации сохраняли свою форму и целостность, лишь в отдельных островках выявляли признаки фрагментации и деструкции. Подсчет ОЛ контрольной группы в люминесцентном микроскопе через сутки культивирования выявил наличие 78% жизнеспособных островков, на 3-и сутки инкубации – около 60% (рис. 4). После 3 суток культивирования морфология ОЛ в контрольной группе менялась. В некоторых островках обнаруживали появление полостей, признаки фрагментации, поверхность значительного количества ОЛ приобретала неровные очертания. К недельному сроку культивирования ОЛ в контрольной группе претерпевали значительные деструктивные изменения, их жизнеспособность составляла не более 30%, а на 10-е сутки – менее 20% (рис. 5, а, б).

Изолированные островки, культивированные с СДПс (опытная группа 1) и с СДПЖч (опытная группа 2), на протяжении 10 суток наблюдения не проявляли признаков деструкции и фрагментации в течение всего срока. Большая часть островков проявляла адгезивные качества и осаждалась на волокнистую поверхность скаффолда, оставшиеся в культуральной среде островки продолжили флотировать. Прижизненное окрашивание островков LIVE/DEAD, проведенное на сроке 1 сутки, подтвердило жизнеспособность большинства сохранившихся островков: в опытной группе 1 – 83% и в опытной группе 2 – 85%; на третьи сутки инкубации жизнеспособность островков опытных групп 1 и 2 составила 77 и 82% соответственно (рис. 4). Незначительное снижение числа жизнеспособных островков выявилось на сроке 7 суток – 71% (опытная группа 1) и 78% (опытная группа 2), на 10-е сутки жизнеспособность островков

опытных групп составила 64% (рис. 5, в, г) и 72% (рис. 5, д, е) соответственно. Стоит отметить, что одним из путей повышения жизнеспособности может быть использование перфузионного биореактора, так

как циркуляция культуральной среды позволит улучшить поступление к клеткам питательных веществ и газов, а также выведение продуктов обмена, что особенно важно для ОЛ в объеме скаффолда [25, 26].

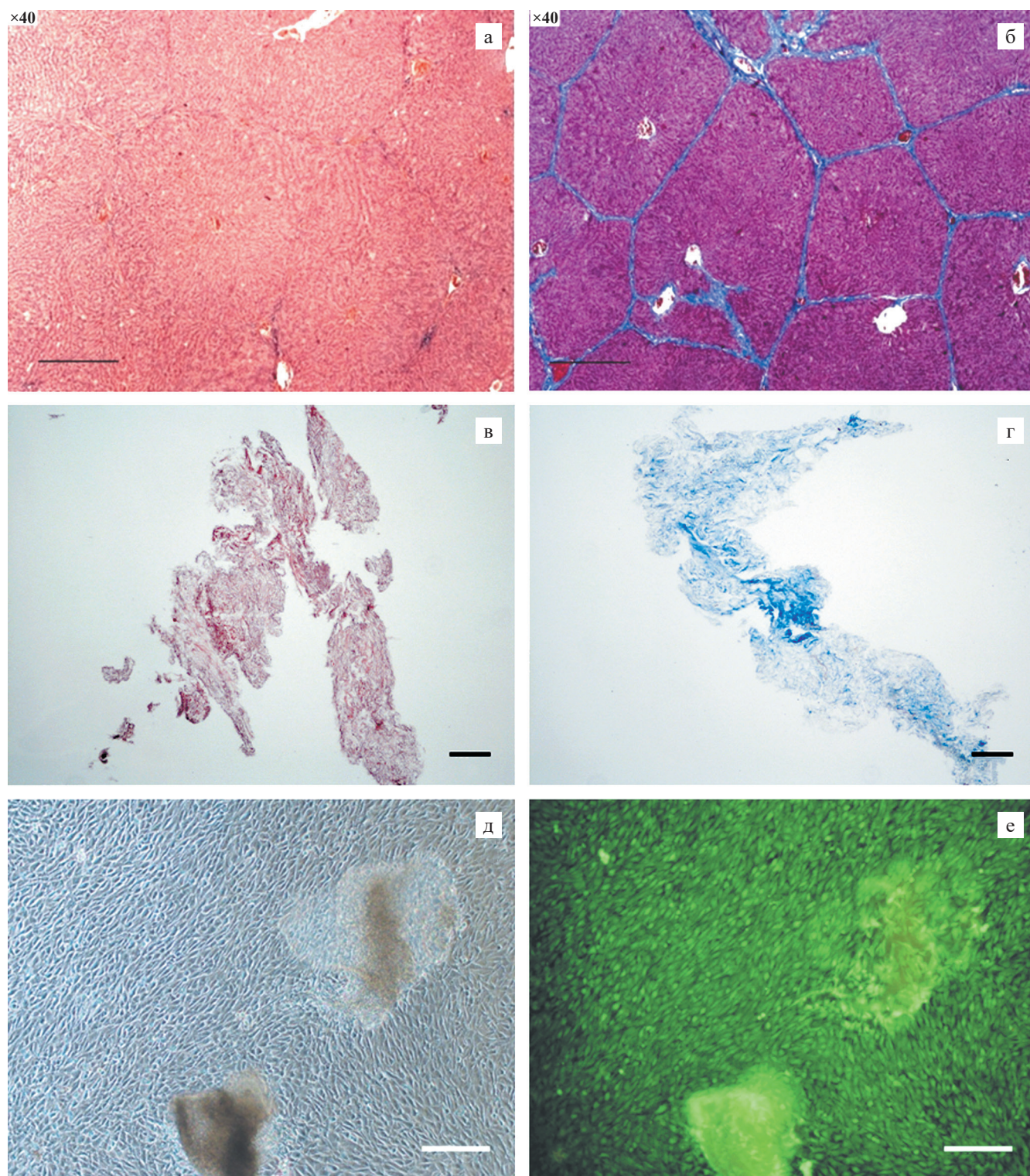


Рис. 2. Нативная ткань печени свиньи (а, б) и СДПс (в, г): а, в – окрашивание гематоксилином и эозином; б, г – окрашивание по методу Массона. Фибробласты NIH/3T3, культивированные с СДПс: д – фазово-контрастная микроскопия; е – флуоресцентное окрашивание LIVE/DEAD. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 2. Native porcine liver (a, б) and DPLS (в, г): а, в – H&E staining; б, г – Masson trichrome staining. NIH/3T3 fibroblasts cultured with DPLS: д – phase-contrast microscopy; е – LIVE/DEAD fluorescent staining. Scale bar 100 μm

Сравнительный анализ инсулинпродуцирующей функции островков Лангерганса человека в монокультуре и при культивировании со скаффолдами

Секреторную способность ОЛ человека контрольной и опытных групп определяли на сроках 1, 3, 7 и

10 суток, оценивая базальную концентрацию инсулина в культуральной среде.

После первых суток культивирования концентрация инсулина в опытной группе 1 была выше на 29,0% ($73,9 \pm 8,0$ пкг/мл) и в опытной группе 2 на 39,1% ($79,7 \pm 7,6$ пкг/мл) по сравнению с контрольной группой ($57,3 \pm 6,1$ пкг/мл); на третьи сутки инкубации – на 49,0% ($62,0 \pm 7,4$ пкг/мл) в опытной группе 1 и на 69,0% ($70,3 \pm 7,0$ пкг/мл) в опытной

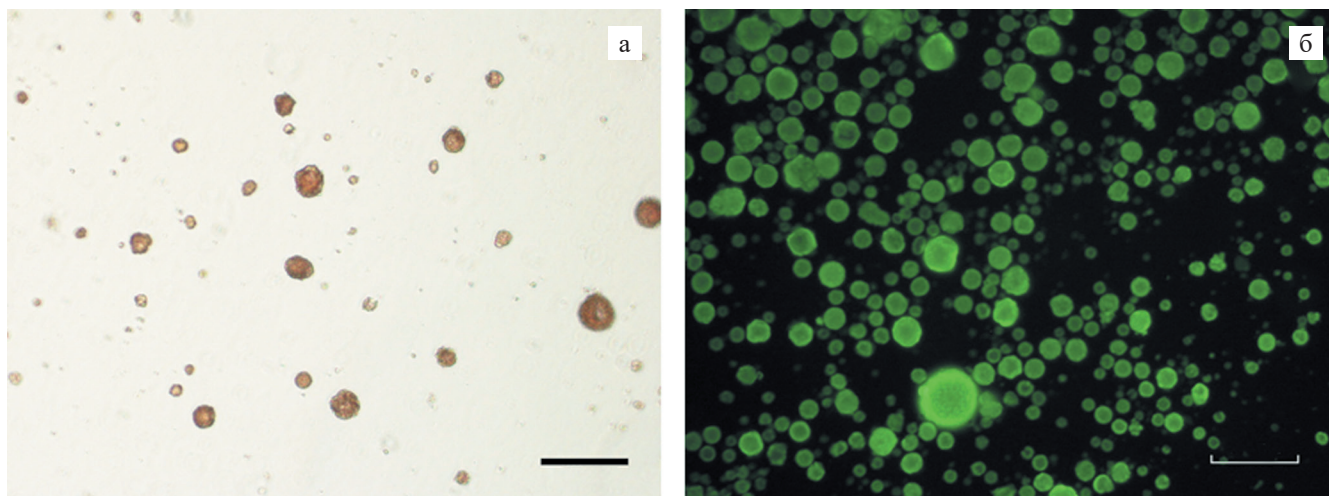


Рис. 3. Изолированные ОЛ человека: а – окрашивание дитизоном; б – флуоресцентное окрашивание LIVE/DEAD. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 3. Isolated human pancreatic islets: a – dithizone staining; б – LIVE/DEAD fluorescent staining. Scale bar 100 μm

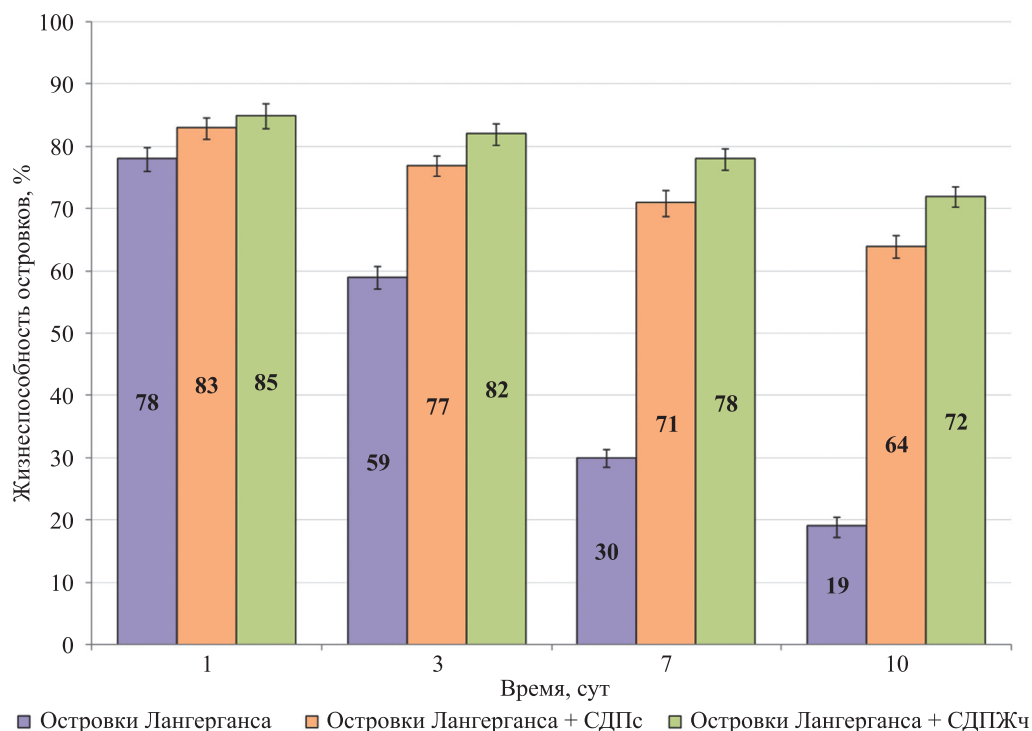


Рис. 4. Сравнительный анализ жизнеспособности ОЛ, культивированных в монокультуре, с СДПс и с СДПЖч

Fig. 4. Comparative analysis of the viability of pancreatic islets cultured in monoculture, with DPLS present and with DHPS present

группе 2 по сравнению с контрольной группой ($41,6 \pm 4,9$ пкг/мл). На сроке 7 суток наблюдали еще более значимую разницу между концентрациями инсулина опытных и контрольной групп. У опытной группы 1

($58,4 \pm 6,9$ пкг/мл) концентрация инсулина на 70,8% выше, чем у контрольной группы ($34,2 \pm 5,1$ пкг/мл), у опытной группы 2 ($63,3 \pm 7,2$ пкг/мл) – на 85,1%. На 10-е сутки эксперимента разница в базальных

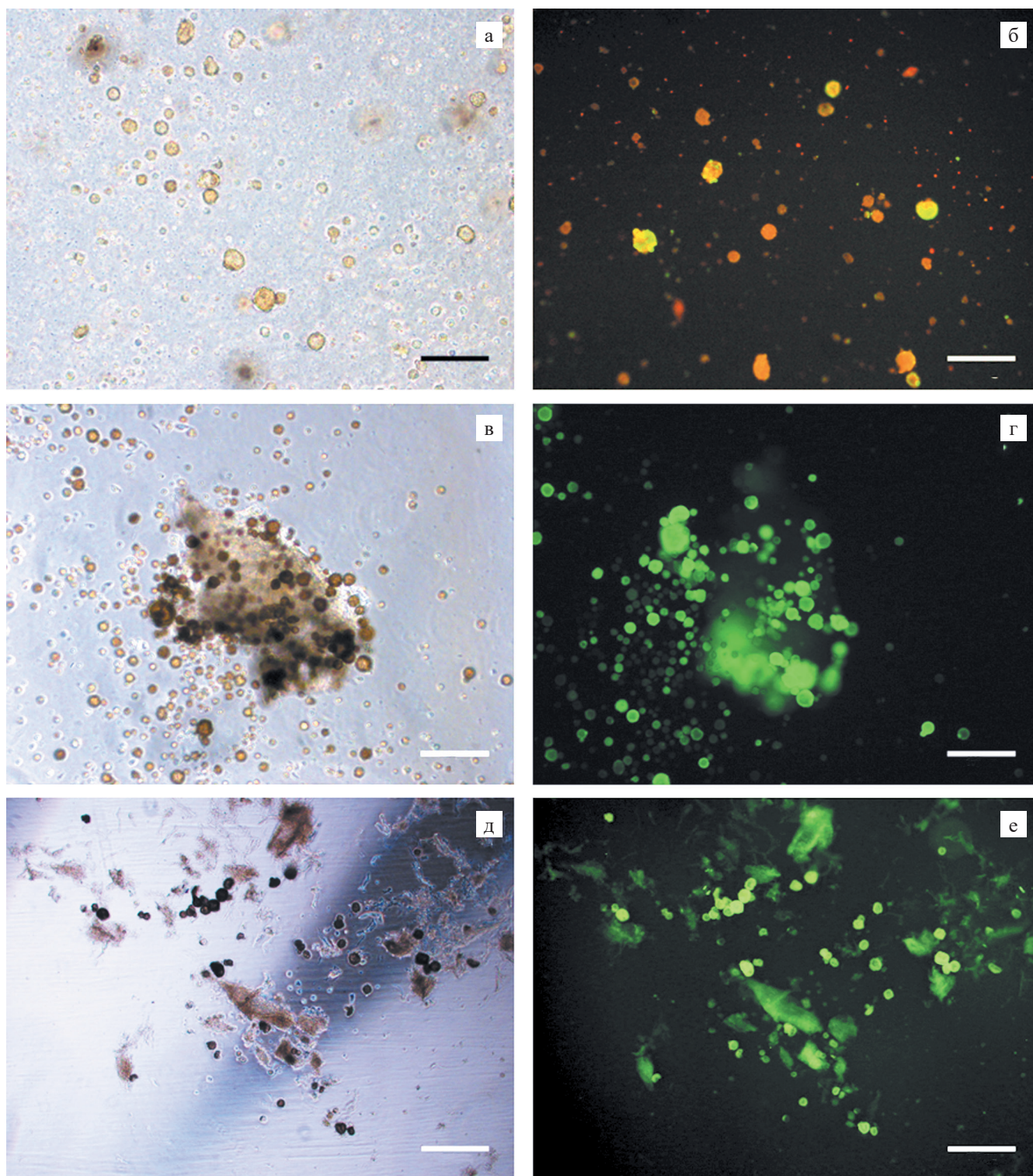


Рис. 5. Островки Лангерганса человека, культивированные в монокультуре (а, б), с СДПС (в, г) и с СДПЖ (д, е). 10 суток культивирования: а, в, д – инвертированная фазово-контрастная микроскопия; б, г, е – флуоресцентное окрашивание LIVE/DEAD. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 5. Human pancreatic islets cultured in monoculture (а, б), with DPLS present (в, г) and with DHPS present (д, е). 10 days of culturing: а, в, д – inverted phase-contrast microscopy; б, г, е – LIVE/DEAD fluorescent staining. Scale bar 100 μm

концентрациях инсулина между опытными (1 и 2) и контрольной группами составила уже 124,8 и 150,9% соответственно (рис. 6, а). Таким образом, уровень секреции инсулина в опытной группе 1 был в 2,25 раза выше, чем в контрольной группе, а в опытной группе 2 – в 2,51 раза (рис. 6, б).

Результаты анализа проб культуральной среды, отобранных на вторые сутки инкубации до и после стимуляции глюкозой (25 ммоль/л), подтвердили функциональную активность культивированных ОЛ. В пробах контрольной группы после стимуляции глюкозой концентрация инсулина увеличилась на

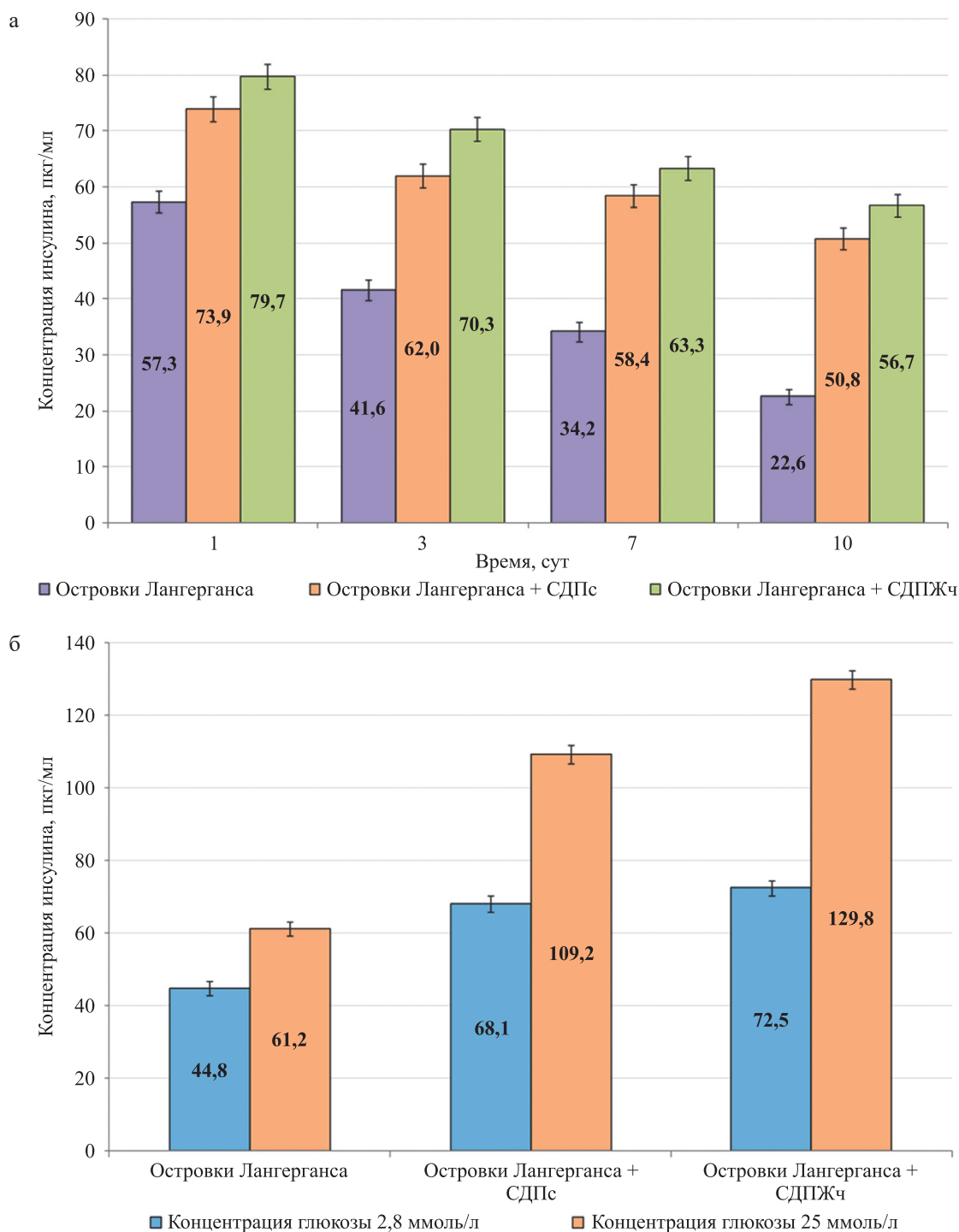


Рис. 6. Сравнительный анализ секреторной способности (а) и функциональной активности при стимуляции глюкозой (б) ОЛ человека в монокультуре (контрольная группа), культивированных с СДПс (опытная группа 1) и культивированных с СДПЖч (опытная группа 2)

Fig. 6. Comparative analysis of the secretory capacity (a) and functional activity under glucose stimulation (б) of human pancreatic islets in monoculture (control group), cultured with DPLS (experimental group 1) and cultured with DHPS (experimental group 2)

36,6% (с $44,8 \pm 1,88$ до $61,2 \pm 1,98$ пкг/мл), в опытной группе 1 – на 60,4% (с $68,1 \pm 2,13$ до $109,2 \pm 2,53$), что выше показателей контрольной группы в 1,7 раза. В опытной группе 2 концентрация инсулина в пробах среды после стимуляции увеличилась на 79,0% (с $72,5 \pm 2,07$ до $129,8 \pm 2,47$), что выше показателей контрольной группы в 2,2 раза, а показателей опытной группы 1 – в 1,2 раза.

Отметим, что относительные значения базальной концентрации инсулина для исследуемых культуральных систем при определении функциональной активности на вторые сутки инкубации сопоставимы с показателями, полученными при выявлении секреторной способности островков на первые и третьи сутки, что свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Сравнительный анализ жизнеспособности и секреции инсулина ОЛ человека, культивированных в присутствии СДПЖч или СДПс, показал, что оба скаффолда могут обеспечивать выживание и инсулинпродуцирующую функцию ОЛ, культивированных в стандартных условиях в течение 10 суток, по сравнению с монокультурой. Несмотря на менее выраженное влияние СДПс на культивированные ОЛ, преимущество использования этого скаффолда можно считать возможность его получения в достаточных количествах из доступного источника по сравнению с СДПЖч. Использование скаффолдов, как СДПЖч, так и СДПс, для сохранения островкового потенциала *in vitro*, вероятно, увеличит сроки функционирования ОЛ *in vivo*.

В будущем СДПс может также стать источником для получения на его основе новых материалов – макропористых губок и гидрогелей. Пористая структура таких скаффолдов способствует не только улучшению транспорта питательных веществ и газов, но и облегчает заселение носителя клетками, а следовательно, прорастание сосудов и нервов [27–29]. Одним из возможных вариантов формирования макропористых губок с заданными механическими свойствами может стать криоструктурирование продуктов гидролиза СДПс [30]. Например, криогенно-структурированные биополимерные подложки на основе губчатого агарозного криогеля, модифицированного желатином, были полностью биосовместимы и служили эффективным носителем для культивирования линии островковых клеток мыши, в течение продолжительного времени секретировавших инсулин [31, 32]. Гидрогель из СДПс позволит приступить к созданию инъекционной инкапсулированной формы клеточно-инженерных конструкций, а также может быть использован в технологиях 3D-печати [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скаффолд из децеллюляризованных фрагментов печени свиньи незначительно уступает скаффолду из фрагментов децеллюляризованной ПЖ человека относительно положительного влияния на жизнеспособность, секрецию инсулина и функциональную активность ОЛ человека. При разработке клеточно-инженерных конструкций дальнейшие исследования, направленные на использование скаффолда из децеллюляризованной ткани печени как компонента, получаемого в достаточном количестве из доступного источника, будут способствовать созданию не только биоискусственной печени, но и биоискусственной ПЖ для поддержания и функционирования β -клеток *in vitro* и *in vivo*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ludwig B, Ludwig S, Steffen A, Saeger HD, Bornstein SR. Islet versus pancreas transplantation in type 1 diabetes: Competitive or complementary? *Curr Diab Rep.* 2010; 10 (6): 506–511. doi: 10.1007/s11892-010-0146-y. PMID: 20830612.
2. Abadpour S, Wang C, Niemi EM, Scholz H. Tissue Engineering Strategies for Improving Beta Cell Transplantation Outcome. *Curr Transpl Rep.* 2021; 8 (3): 205–219. doi: 10.1007/s40472-021-00333-2.
3. Abualhassan N, Sapozhnikov L, Pawlick RL, Kahana M, Pepper AR, Bruni A et al. Lung-Derived Microscaffolds Facilitate Diabetes Reversal after Mouse and Human Intraperitoneal Islet Transplantation. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0156053. doi: 10.1371/journal.pone.0156053. PMID: 27227978; PMCID: PMC4881949.
4. Damodaran GR, Vermette P. Decellularized pancreas as a native extracellular matrix scaffold for pancreatic islet seeding and culture. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018; 12 (5): 1230–1237. doi: 10.1002/term.2655. PMID: 29499099.
5. Napierala H, Hillebrandt KH, Haep N, Tang P, Tintemann M, Gassner J et al. Engineering an endocrine Neo-Pancreas by repopulation of a decellularized rat pancreas with islets of Langerhans. *Sci Rep.* 2017; 7: 41777. doi: 10.1038/srep41777. PMID: 28150744; PMCID: PMC5288794.
6. Orlando G, Farney AC, Iskandar SS, Mirmalek-Sani SH, Sullivan DC, Moran E et al. Production and implantation of renal extracellular matrix scaffolds from porcine kidneys as a platform for renal bioengineering investigations. *Annals of Surgery.* 2012; 256 (2): 363–370. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825a02ab. PMID: 22691371.
7. Song JJ, Ott HC. Organ engineering based on decellularized matrix scaffolds. *Trends Mol Med.* 2011; 17 (8): 424–432. doi: 10.1016/j.molmed.2011.03.005. PMID: 21514224.
8. Mirmalek-Sani SH, Orlando G, McQuilling JP, Pareta R, Mack DL, Salvatori M et al. Porcine pancreas extracel-

- lular matrix as a platform for endocrine pancreas bioengineering. *Biomaterials*. 2013; 34 (22): 5488–5495. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.054. PMID: 23583038; PMCID: PMC3680884.
9. Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products / Ed. V.I. Sevastianov, Yu.B. Basok. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing, 2023; 339.
 10. Lim LY, Ding SSL, Muthukumaran P, Teoh SH, Koh Y, Teo AKK. Tissue engineering of decellularized pancreas scaffolds for regenerative medicine in diabetes. *Acta biomater*. 2023; 157: 49–66. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.032. PMID: 36427686.
 11. Wu D, Wan J, Huang Y, Guo Y, Xu T, Zhu M et al. 3d Culture of MIN-6 Cells on Decellularized Pancreatic Scaffold: *in vitro* and *in vivo* Study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 432645. doi: 10.1155/2015/432645. PMID: 26688810; PMCID: PMC4672115.
 12. Shapiro AM. Strategies toward single-donor islets of Langerhans transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011; 16 (6): 627–631. doi: 10.1097/MOT.0b013e32834cfb84. PMID: 22068022; PMCID: PMC3268080.
 13. Pepper AR, Gala-Lopez B, Ziff O, Shapiro AJ. Current status of clinical islet transplantation. *World J Transplant*. 2013; 3 (4): 48–53. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.48. PMID: 24392308; PMCID: PMC3879523.
 14. Yang W, Xia R, Zhang Y, Zhang H, Bai L. Decellularized liver scaffold for liver regeneration. *Methods Mol Biol*. 2018; 1577: 11–23. doi: 10.1007/7651_2017_53. PMID: 28856614.
 15. Rossi EA, Quintanilha LF, Nonaka CKV, Souza BSF. Advances in hepatic tissue bioengineering with decellularized liver bioscaffold. *Stem Cells Int*. 2019; 2019: 2693189. doi: 10.1155/2019/2693189. PMID: 31198426; PMCID: PMC6526559.
 16. Zhou P, Guo Y, Huang Y, Zhu M, Fan X, Wang L et al. The dynamic three-dimensional culture of islet-like clusters in decellularized liver scaffolds. *Cell Tissue Res*. 2016; 365 (1): 157–171. doi: 10.1007/s00441-015-2356-8. PMID: 26796204.
 17. Xu T, Zhu M, Guo Y, Wu D, Huang Y, Fan X et al. Three-dimensional culture of mouse pancreatic islet on a liver-derived perfusion-decellularized bioscaffold for potential clinical application. *J Biomater Appl*. 2015; 30 (4): 379–387. doi: 10.1177/0885328215587610. PMID: 26006767.
 18. Goh SK, Bertera S, Richardson T, Banerjee I. Repopulation of decellularized organ scaffolds with human pluripotent stem cell-derived pancreatic progenitor cells. *Biomed Mater*. 2023; 18 (2). doi: 10.1088/1748-605X/abc7bf. PMID: 36720168.
 19. Khorsandi L, Orazizadeh M, Bijan Nejad D, Heidari Moghadam A, Nejaddehbashi F, Asadi Fard Y. Spleen extracellular matrix provides a supportive microenvironment for β -cell function. *Iran J Basic Med Sci*. 2022; 25 (9): 1159–1165. doi: 10.22038/IJBMS.2022.65233.14360. PMID: 36246063; PMCID: PMC9526894.
 20. Goldman O, Puchinsky D, Durlacher K, Sancho R, Ludwig B, Kugelmeier P et al. Lung Based Engineered Micro-Pancreas Sustains Human Beta Cell Survival and Functionality. *Horm Metab Res*. 2019; 51 (12): 805–811. doi: 10.1055/a-1041-3305. PMID: 31826275.
 21. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011; 32 (12): 3233–3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057. PMID: 21296410; PMCID: PMC3084613.
 22. Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Kirsanova LA, Basok YuB, Nemets EA et al. Decellularization of Human Pancreatic Fragments with Pronounced Signs of Structural Changes. *Int J Mol Sci*. 2022; 24 (1): 119. doi: 10.3390/ijms24010119.28. PMID: 36613557; PMCID: PMC9820198.
 23. Кириллова АД, Басок ЮБ, Лажско АЭ, Григорьев АМ, Кирсанова ЛА, Немец ЕА, Севастьянов ВИ. Создание тканеспецифического микродисперсного матрикса из децеллюляризованной печени свиньи. *Физика и химия обработки материалов*. 2020; 4: 41–50. Kirillova AD, Basok YuB, Lazhko AE, Grigoryev AM, Kirsanova LA, Nemets EA, Sevastianov VI. Creating a tissue-specific microdispersed matrix from a decellularized porcine liver. *Physics and Chemistry of Materials Processing*. 2020; 4: 41–50.
 24. ГОСТ ISO 10993-5-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*. М.: Стандартиформ, 2014; 9. GOST ISO 10993-5-2011. Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 5. Tests for *in vitro* cytotoxicity. М.: Standartinform, 2014; 9.
 25. Daoud J, Heileman K, Shapka S, Rosenberg L, Tabrizian M. Dielectric spectroscopy for monitoring human pancreatic islet differentiation within cell-seeded scaffolds in a perfusion bioreactor system. *Analyst*. 2015; 140 (18): 6295–6305. doi: 10.1039/c5an00525f. PMID: 26280028.
 26. Севастьянов ВИ, Басок ЮБ, Григорьев АМ, Кирсанова ЛА, Василец ВН. Применение технологии тканевой инженерии для формирования хрящевой ткани человека в проточном биореакторе. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (3): 81–92. Sevastianov VI, Basok YuB, Grigoriev AM, Kirsanova LA, Vasilets VN. Application of tissue engineering technology for formation of human articular cartilage in perfusion bioreactor. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (3): 81–92. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2017-3-81-92.
 27. Watanabe T, Sassi S, Ulziibayar A, Hama R, Kitsuka T, Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. *Bioengineering (Basel)*. 2023; 10 (2): 236. doi: 10.3390/bioengineering10020236. PMID: 36829730; PMCID: PMC9952004.
 28. Flores-Jiménez MS, Garcia-Gonzalez A, Fuentes-Aguilar RQ. Review on Porous Scaffolds Generation Process: A Tissue Engineering Approach. *ACS Appl Bio Mater*. 2023; 6 (1): 1–23. doi: 10.1021/acsabm.2c00740. PMID: 36599046.
 29. Севастьянов ВИ, Григорьев АМ, Басок ЮБ, Кирсанова ЛА, Василец ВН, Малкова АП и др. Биосовместимые и матричные свойства полилактидных губок. *Вестник трансплантологии и искусственных орга-*

- нов. 2018; 20 (2): 82–90. Sevastianov VI, Grigoriev AM, Basok YuB, Kirsanova LA, Vasilets VN, Malkova AP et al. Biocompatible and matrix properties of polylactide scaffolds. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 82–90. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2018-2-82-90.
30. Carriero VC, Di Muzio L, Petralito S, Casadei MA, Paolicelli P. Cryogel Scaffolds for Tissue-Engineering: Advances and Challenges for Effective Bone and Cartilage Regeneration. *Gels*. 2023; 9 (12): 979. doi: 10.3390/gels9120979. PMID: 38131965; PMCID: PMC10742915.
31. Ioch K, Lozinsky VI, Galaev IY, Yavriyantz K, Vorobeychik M, Azarov D et al. Functional activity of insulinoma cells (INS-1E) and pancreaTEC islets cultured in agarose cryogel sponges. *J Biomed Mater Res A*. 2005; 75 (4): 802–809. doi: 10.1002/jbm.a.30466. PMID: 16138321.
32. Lozinsky VI, Damshkaln LG, Bloch RO, Vardi P, Grinberg NV, Burova TV, Grinberg VYa. Cryostructuring of polymer systems. Preparation and characterization of supermacroporous (spongy) agarose-based cryogels used as three-dimensional scaffolds for culturing insulin-producing cell aggregates. *J Appl Polym Sci*. 2008; 108 (5): 3046–3062. doi: 10.1002/app.27908.
33. Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, White LJ, Badylak SF. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function. *Acta Biomater*. 2017; 49: 1–15. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.068. PMID: 27915024; PMCID: PMC5253110.

Статья поступила в редакцию 16.07.2024 г.

The article was submitted to the journal on 16.07.2024

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	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО комплектов																								
	на 2025 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО комплектов																								
	на 2025 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-103-113

ХИМИЧЕСКАЯ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ СВИНЬИ ПУТЕМ ДВУХЭТАПНОЙ ОБРАБОТКИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫМИ И ОСМОРЕГУЛИРУЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ СПОСОБСТВУЕТ ПОВЫШЕНИЮ СОХРАННОСТИ СТРУКТУРЫ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПЕЧЕНИ

А.Д. Белова¹, Е.А. Немец¹, Д.Д. Филин¹, А.С. Пономарева¹, Л.А. Кирсанова¹,
Ю.Б. Басок¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

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

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Цель: разработать и исследовать тканеспецифический матрикс, полученный с применением модифицированного режима химической децеллюляризации фрагментов печени свиньи, направленного на эффективное повышение сохранности структуры внеклеточного матрикса (ВКМ), сокращение срока децеллюляризации и улучшение очистки матрикса от клеточных элементов. **Материалы и методы.** Исходную ткань свинной печени измельчали для получения тканевых фрагментов. Применяли 5 режимов децеллюляризации, последовательно меняя концентрации и сроки обработки поверхностно-активными веществами (ПАВ): 0,1% додецилсульфат натрия (SDS) и 0,1% или 1% Triton X-100, без и в сочетании с фосфатно-солевым буфером (PBS). Содержание гликозаминогликанов (ГАГ) в полученных фрагментах определяли, лизируя образцы 12 ч в растворе папаина при +65 °С с последующей инкубацией в красителе – 1,9-диметилметиленовом синем. Количественное определение ДНК в образцах проводили с применением набора DNeasy Blood&Tissue Kit и красителя Quant-iT PicoGreen. Морфологию образцов исследовали с использованием гистологических методов окрашивания. Цитотоксичность полученных образцов *in vitro* оценивали на культуре фибробластов мыши линии NIH/3T3 методом прямого контакта. **Результаты.** Обработка ткани 0,1% SDS в течение 2,5 ч с дополнительной обработкой 1% Triton X-100, содержащим PBS, в течение 21,5 ч (режим 4) способствовала повышению ГАГ до $11,66 \pm 0,61$ мкг/мг по сравнению с $0,68 \pm 0,06$ мкг/мг (режим 5). Дополнительная обработка образцов, полученных в режиме 4, ДНКазой I типа позволила снизить содержание ДНК с $99,75 \pm 3,93$ до $14,93 \pm 4,91$ нг/мг, что свидетельствовало об эффективном удалении клеточных компонентов. Цитотоксичность этого матрикса не обнаружена. **Заключение.** Оптимизация режима химической децеллюляризации фрагментов печени свиньи позволила повысить сохранность структур ВКМ, сократить время децеллюляризации и эффективно снизить содержание клеточных элементов. Модифицированный протокол децеллюляризации фрагментов печени свиньи позволил получить нецитотоксичный тканеспецифический матрикс с низкой потенциальной иммуногенностью и более сохранной структурой ВКМ и количеством ГАГ.

Ключевые слова: свиная печень, децеллюляризация, гликозаминогликаны, тканевая инженерия.

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

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

CHEMICAL DECELLULARIZATION OF PORCINE LIVER BY TWO-STAGE TREATMENT WITH SURFACTANTS AND OSMOREGULATORS ENHANCES PRESERVATION OF LIVER EXTRACELLULAR MATRIX STRUCTURE

A.D. Belova¹, E.A. Nemets¹, D.D. Filin¹, A.S. Ponomareva¹, L.A. Kirsanova¹, Yu.B. Basok¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

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

² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Objective: to develop and investigate a tissue-specific matrix obtained using a modified chemical porcine liver decellularization regime in order to effectively increase preservation of extracellular matrix (ECM) structure, reduce decellularization time and improve purification of the ECM from cellular elements. **Materials and methods.** Original porcine liver was minced to obtain tissue fragments. Five decellularization regimes were used, with the concentrations and timing of surfactant treatments varied: 0.1% sodium dodecyl sulfate (SDS) and 0.1% or 1% Triton X-100, without and in combination with phosphate-buffered saline (PBS). The glycosaminoglycan (GAG) content of the resulting fragments was determined by lysing the samples for 12 hours in papain solution at +65 °C and then incubating them in 1,9-dimethylmethylene blue. DNA quantification was carried out using DNeasy Blood&Tissue Kit and Quant-iT PicoGreen dye. The morphology of the samples was studied using histological staining techniques. Cytotoxicity of the samples *in vitro* was evaluated on an NIH/3T3 mouse fibroblast culture by direct contact. **Results.** Treatment with 0.1% SDS for 2.5 hours with additional treatment with 1% Triton X-100 containing PBS for 21.5 hours (regime 4) increased GAG content to $11.66 \pm 0.61 \mu\text{g/mg}$ compared to $0.68 \pm 0.06 \mu\text{g/mg}$ (regime 5). The DNA content of samples obtained in regime 4 decreased from $99.75 \pm 3.93 \text{ ng/mg}$ to $14.93 \pm 4.91 \text{ ng/mg}$ after additional treatment with type I DNase, indicating that cellular components were effectively removed. This matrix showed no cytotoxicity. **Conclusion.** By optimizing the chemical decellularization regime for porcine liver, we were able to improve preservation of ECM structures, shorten decellularization time and effectively reduce the content of cellular elements. The modified decellularization protocol allowed to obtain a non-cytotoxic tissue-specific matrix with a low potential immunogenicity and a more preserved ECM structure and higher GAG content.

Keywords: porcine liver, decellularization, glycosaminoglycans, tissue engineering.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие развития тканевой инженерии бесклеточные матриксы, полученные путем децеллюляризации органов и тканей, прочно заняли свою нишу среди биodeградируемых материалов, применяемых в качестве клеточного носителя в клеточно-инженерных конструкциях. Биоэквиваленты ткани печени являются не только многообещающей альтернативой трансплантации печени в условиях дефицита донорских органов, но и эффективными моделями для отбора *in vitro* лекарственных субстанций.

К основным преимуществам матриксов, полученных на основе децеллюляризованных органов, относятся: сохранность микроструктуры и состава естественного внеклеточного матрикса (ВКМ), что позволяет поддерживать близкое к нативному микроокружение для клеток при рецеллюляризации; низкая степень иммуногенности, достигаемая за счет удаления клеточных компонентов; высокая

степень биосовместимости; возможность использования для децеллюляризации ксеногенных органов и тканей [1, 2]. В связи с этим матриксы на основе децеллюляризованных тканей и органов способны служить не только физическим каркасом для клеток, но также способны поддерживать их пролиферативную и функциональную активность [3, 4]. Важной задачей при разработке протоколов децеллюляризации является максимальное сохранение в матриксе одного из основных компонентов ВКМ – гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ играют ключевую роль в процессах адгезии, пролиферации и дифференцировки клеток [5], что связано с их способностью взаимодействовать с цитокинами, факторами роста, ферментами и белками [6].

Выбор способа децеллюляризации ткани или органа зависит от множества факторов, таких как тип органа, видовая специфичность ткани, ее структура и плотность. По характеру воздействия методы децеллюляризации разделяют на физические, химические и ферментативные [7, 8].

Как правило, при химической децеллюляризации применяют поверхностно-активные вещества (ПАВ) Triton X-100 и додецилсульфат натрия (SDS), которые разрушают клеточную мембрану и денатурируют белки. При этом считается, что неионогенный Triton X-100 менее агрессивен по отношению к коллагену, эластину и ГАГ в составе ВКМ, чем SDS [9, 10]. Именно поэтому после применения SDS необходима более тщательная отмывка матрикса во избежание сохранения цитотоксических остатков вещества в глубине ткани, что сопряжено с трудностью его удаления из-за ионной природы [11–13].

Для повышения проницаемости клеточной мембраны и лучшего доступа ПАВ вглубь ткани прибегают к синергетическому эффекту от объединения в одном протоколе децеллюляризации разных методов [14, 15].

Так, для повышения эффективности процесса децеллюляризации ткани печени мыши Kobes et al. применяли сочетанное воздействие ПАВ и веществ, вызывающих развитие осмотического шока [16]. Осмотический шок (гипер- и гипотонический раствор) вызывает лизис клеток, оказывая при этом незначительное влияние на ВКМ, а также помогает удалить остатки клеток из ткани после лизиса [17, 18]. Suss et al. использовали для децеллюляризации нервной ткани раствор SDS с добавлением ЭДТА в сочетании с ультразвуком [19].

Ранее нами был предложен протокол создания тканеспецифического микродисперсного матрикса из децеллюляризованной печени путем длительного применения (72 часа) трех растворов ПАВ, содержащих SDS и увеличивающиеся концентрации Triton X-100, с дополнительной обработкой ДНКазой [20, 21]. К достоинствам данного метода относится включение Triton X-100 в протокол для эффективного удаления остатков SDS [12]. К недостаткам относится длительность процесса децеллюляризации и использование магнитной мешалки, что отрицательно влияет на состав и структуру ВКМ.

Цель настоящей работы состояла в разработке и исследовании тканеспецифического матрикса, полученного с применением модифицированного режима химической децеллюляризации фрагментов печени свиньи, направленного на эффективное повышение сохранности структуры ВКМ, сокращение срока децеллюляризации и улучшение очистки матрикса от клеточных элементов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Для децеллюляризации использовали печень свиньи, полученную на бойне (ООО «АПК «ПРОМАГРО», г. Старый Оскол) после забоя здоровых животных. Исходную ткань замораживали при -20°C . Перед началом экспериментов печень размораживали и механически измельчали с помощью скальпеля и ножниц для получения фрагментов печени свиньи (ФПс) размером не более $1,5 \times 1,5$ мм.

Режимы децеллюляризации ФПс

Обработку ФПс проводили, используя 5 режимов децеллюляризации при температуре $+25^{\circ}\text{C}$ и постоянном перемешивании при скорости 90 об/мин с использованием шейкера-инкубатора ES-20/60 (Biosan, Латвия). Режимы децеллюляризации представлены в таблице.

Заметим, что во всех режимах ФПс обрабатывали последовательно раствором, содержащим ПАВ в дистиллированной воде, и раствором фосфатно-солевого буфера (PBS; 137 мМ NaCl, 2,67 мМ KCl, 1,47 мМ KH_2PO_4 , 8,1 мМ Na_2HPO_4 , pH = 7,4), содержащим ПАВ (раствор с низкой ионной силой) в течение выбранного интервала времени.

Обработка ДНКазой ФПс

Для достижения полноты удаления клеточных компонентов, оцениваемой по остаточному количеству ДНК, после децеллюляризации образцов в режиме 4 мы включали дополнительную обработку ФПс раствором ДНКазы I типа (СайСторЛаб, Рос-

Таблица

Режимы децеллюляризации фрагментов печени свиньи
Porcine liver decellularization regimes

№ режима	I стадия	II стадия
1	H_2O + SDS 0,1% – 2,5 часа	PBS + SDS 0,1% – 21,5 часа
2	H_2O + Triton X-100 0,1% – 2,5 часа	PBS + Triton X-100 0,1% – 21,5 часа
3	H_2O + Triton X-100 1% – 2,5 часа	PBS + Triton X-100 1% – 21,5 часа
4	H_2O + SDS 0,1% – 2,5 часа	PBS + Triton X-100 1% – 21,5 часа
5	H_2O + Triton X-100 1% – 18 часов	PBS + SDS 0,1% – 6 часов

Примечание. PBS – фосфатно-солевой буфер.

Note. PBS – phosphate-buffered saline.

сия). Образцы объемом 0,5 мл помещали в 1,0 мл 10 мМ Трис-НСl буферного раствора (pH 7,6), содержащего 2,5 мМ $MgCl_2$, 0,5 мМоль $CaCl_2$ и 50 Ед/мл ДНКазы I, и инкубировали в течение 48 часов при температуре +37 °C.

Определение содержания гликозаминогликанов в нативной печени и децеллюляризованных ФПс

Для количественного определения содержания ГАГ в нативных и децеллюляризованных ФПс (ДФПс) образцы лиофилизировывали при температуре –80 °C (FreeZone, Labconco, США). После лиофилизации образцы, массой 30 мг каждый ($n = 3$), лизировали в растворе папаина (Sigma-Aldrich, США) при +65 °C в течение 12 часов. Концентрацию ГАГ определяли с помощью красителя 1,9-диметилметиленового синего (DMMB) (Sigma-Aldrich, США) и планшетного ридера Tecan Spark 10M (Tecan Trading, Швейцария), измеряя абсорбцию при длине волны 525 нм.

Окрашивание двухцепочечной ДНК красителем DAPI в нативной печени и ДФПс

Для предварительной оценки содержания ДНК в нативной печени свиньи ($n = 3$) и ДФПс ($n = 3$) образцы предварительно замораживали при –20 °C, заливали средой для замораживания (Leica, Германия), а затем при помощи криостатирующего микротомы Leica CM1900 UV (Leica, Германия) производили срез толщиной 10 мкм. Полученный срез окрашивали флуоресцентным красителем 4',6-диамидин-2-фенилиндолом (DAPI) (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 1 мкг/мл. Каждый образец визуально оценивали на наличие или отсутствие сохранившейся ДНК с использованием флуоресцентного микроскопа Leica THUNDER Imager (Leica, Германия).

Количественное определение ДНК в нативной печени и ДФПс

Для количественной оценки содержания ДНК в образцах нативной печени и ДФПс применяли набор для выделения ДНК DNeasy Blood&Tissue Kit (QIAGEN, Германия) согласно инструкции производителя. Для исследования брали навеску 10 мг нативной печени ($n = 3$) или ДФПс ($n = 3$). Для количественного определения двухцепочечной ДНК использовали набор с флуоресцентным красителем Quant-iT PicoGreen dsDNA Assay Kits and dsDNA Reagents (Invitrogen, США) в соответствии с инструкцией производителя. Для подсчета количества ДНК в образцах использовали планшетный ридер

Tecan Spark 10M (Tecan Trading AG, Швейцария) при длине волны 520 нм.

Определение цитотоксичности *in vitro* ДФПс

Цитотоксичность образцов ДФПс *in vitro* оценивали в соответствии с межгосударственным стандартом ГОСТ ISO 10993-5-2011 [22] на культуре фибробластов мыши линии NIH/3T3 (ATCC®CRL-1658™, American Type Culture Collection) методом прямого контакта. Фибробласты культивировали в стандартных культуральных флаконах площадью 25 см² (CELLSTAR Greiner Bio-One, Германия) в полной ростовой среде (ПРС), содержащей DMEM (Dulbecco's modified Eagles medium) с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л, DMEM high glucose с HEPES, ПанЭко, Россия), 10% телячьей сыворотки (Biosera, Германия), антибиотик и антимикотик Anti-Anti (Gibco, ThermoFisherScientific, США) и 2 мМ глутамин (ПанЭко, Россия) в CO₂-инкубаторе в стандартных условиях (+37 °C, увлажненная атмосфера, содержащая 5 ± 1% CO₂). Клетки удаляли с поверхности культурального пластика с помощью диссоциирующего реагента TrypLE Express Enzyme (Gibco, ThermoFisherScientific, США). Исходное количество клеток в суспензии определяли, используя счетчик клеток TC 20TM Automated Cell Counter (Bio-Rad Laboratories Inc., США). Для исследования цитотоксического эффекта фибробласты высевали в культуральные 96-луночные плоскодонные планшеты (CELLSTAR Greiner Bio-One, Германия) в концентрации 1–2 × 10⁶ клеток на лунку и инкубировали в ПРС до образования 80 ± 10% монослоя при стандартных условиях. Затем вносили исследуемые образцы ($n = 8$) в лунки с клеточным монослоем и инкубировали в течение 24 часов. Морфологические изменения фибробластов оценивали с помощью микроскопа Nikon Eclipse TS100 (Nikon, Япония).

Для исследования влияния образцов ДФПс на жизнеспособность NIH/3T3 проводили окрашивание клеток комплексом флуоресцентных витальных красителей LIVE/DEAD Cell Viability/Cytotoxicity Kit (Molecular Probes by Life Technologies, США) согласно протоколу, рекомендуемому производителем, с последующим анализом на флуоресцентном микроскопе Nikon Eclipse Ti (Nikon, Япония).

В качестве отрицательного контрольного образца для учета фоновой реакции клеток использовали питательную среду DMEM с высоким содержанием глюкозы 4,5 г/л (ПанЭко, Россия). Положительным контрольным образцом был стандарт цинка одноэлементный водный 10 000 мкг/мл (Sigma-Aldrich, США).

Гистологическое исследование нативной печени и ДФПс

Образцы исходной ткани печени и ДФПс фиксировали в 10% растворе формалина, промывали в проточной воде и обезвоживали в спиртах восходящей концентрации. Затем выдерживали в смеси этанола с хлороформом, в хлороформе и заливали в парафин. Гистологические срезы депарафинировали, регидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Массона на общий коллаген и альциановым синим на ГАГ. Анализ и фотосъемку препаратов проводили с использованием инвертированного микроскопа Nikon Eclipse Ti (Nikon, Япония).

Статистический анализ полученных результатов

Обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Office Excel (2021). Находили средние значения и среднеквадратичные отклонения. Достоверность различий определяли, используя t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 показано влияние использованных режимов децеллюляризации печени свиньи (см. табл.) на концентрацию ГАГ в образцах ДФПс. Для сравнения на рис. 1 представлены также данные для ДФПс, полученные по ранее разработанному протоколу с

применением перемешивания на магнитной мешалке [20, 21]. Известно, что в исходной ткани печени свиньи содержание ГАГ ниже ($0,59 \pm 0,03$ мкг/мг сухой ткани), чем в децеллюляризованной ткани, и это связано с высокой массовой долей печеночных клеток, содержащихся в ней (до 80% массы органа) [23].

При обработке фрагментов печени 0,1% SDS в течение 24 часов (режим 1) сохранялось небольшое количество ГАГ – $3,42 \pm 1,03$ мкг/мг сухой ткани, что незначительно отличается от ранее разработанного протокола – $3,03 \pm 0,24$ мкг/мг сухой ткани [20, 21]. Заметим, что в ряде работ также показано негативное влияние SDS на ГАГ при децеллюляризации различных тканей и органов [24, 25]. При оценке влияния 0,1% (режим 2) и 1% (режим 3) концентрации Triton X-100, который улучшает проницаемость клеточной мембраны и облегчает лизис клеток, на сохранение ГАГ в ВКМ значимой разницы выявлено не было ($9,38 \pm 0,67$ и $10,74 \pm 0,95$ мкг/мг сухой ткани соответственно).

Остаточные количества ГАГ после децеллюляризации фрагментов печени в режимах 3 и 4 статистически достоверно не отличались между собой ($10,74 \pm 0,95$ и $11,66 \pm 0,61$ мкг/мг сухой ткани соответственно).

В режиме 5 децеллюляризации, в котором на первой стадии агентом децеллюляризации был 1% Triton X-100 (18 часов), а на второй 0,1% SDS (6 часов), количество сохранившихся ГАГ оказалось наименьшим – $0,68 \pm 0,06$ мкг/мг сухой ткани.

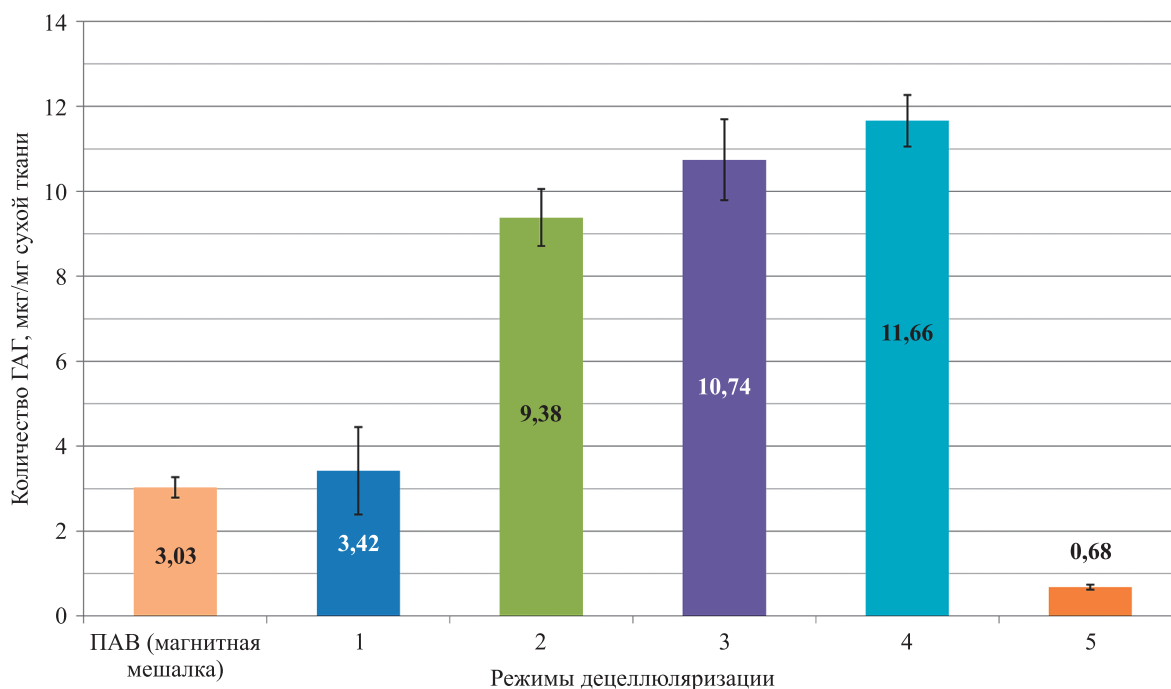


Рис. 1. Влияние режима децеллюляризации фрагментов печени свиньи на содержание ГАГ

Fig. 1. Effect of porcine liver decellularization regime on GAG content

Помимо сохранения структуры и основных компонентов ВКМ основным принципом децеллюляризации является удаление клеток и клеточного детрита из ткани. Одним из критериев успешной децеллюляризации является отсутствие ядерного материала, выявляемого при окрашивании флуоресцентным красителем 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI), который обладает селективностью к двухцепочечной ДНК и, связываясь с ней в образце ткани, флуоресцирует в 20 раз интенсивнее (рис. 2, а–е) [18].

Как видно из рис. 2, а, в исходной ткани печени свиньи определялась характерная флуоресценция ядер. В ДФПс флуоресценция зависела от выбора режима децеллюляризации и от степени удаления клеток и клеточных фрагментов. Так, образец, обработанный в режиме 1, характеризовался средним количеством видимых ядер (рис. 2, б). При этом после обработки образцов ткани в режимах 2 и 3 (рис. 2, в, г) наблюдали множественные клеточные ядра, что свидетельствует о недостаточности применения в процессе децеллюляризации лишь одно-

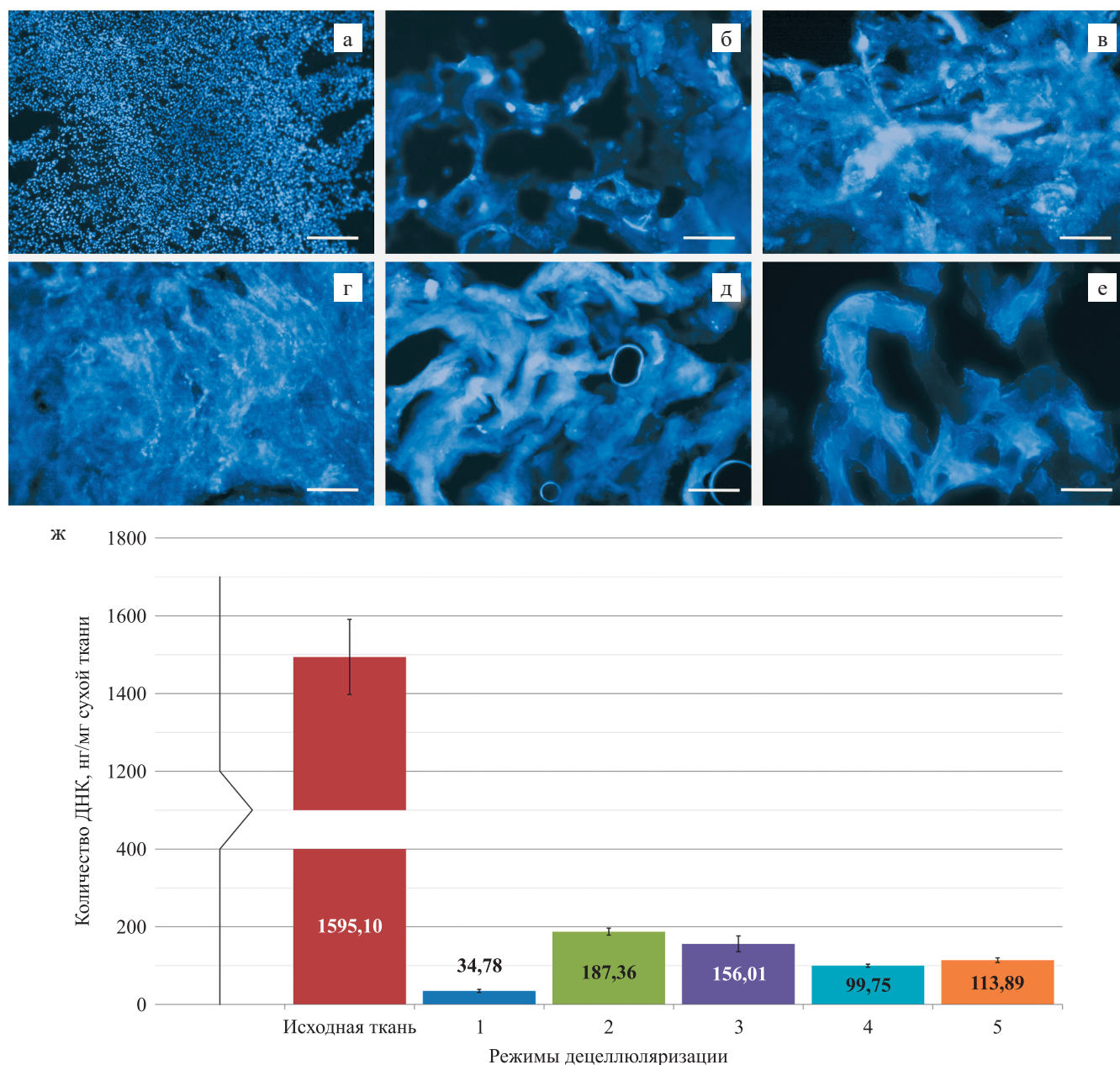


Рис. 2. Влияние режима децеллюляризации фрагментов печени свиньи на содержание ДНК. Окрашивание DAPI: а – исходная ткань печени свиньи, б – режим 1, в – режим 2, г – режим 3, д – режим 4, е – режим 5, размер масштабной линейки 100 мкм; ж – количественное содержание ДНК во фрагментах печени свиньи

Fig. 2. Effect of porcine liver decellularization regime on DNA content. DAPI staining: а – original porcine liver tissue, б – regime 1, в – regime 2, г – regime 3, д – regime 4, е – regime 5, scale bar 100 μ m; ж – quantitative DNA content in porcine liver fragments

го раствора Triton X-100 для удаления клеточного материала. При этом обработка фрагментов печени в режиме 4 (рис. 2, д), в котором в качестве децеллюляризирующих агентов был использован 0,1% SDS, а затем 1% Triton X-100, наблюдали значительно меньшее количество сохранившихся клеток, чем при обработке в режимах 2 и 3. Режим 5, при котором сначала применялся 1% Triton X-100, а затем 0,1% SDS, характеризовался отсутствием видимых ядер.

Применение всех режимов децеллюляризации позволило значительно снизить содержание ДНК в ДФПс по сравнению с исходной тканью (рис. 2, ж), что важно для снижения потенциальной иммуногенности матрикса. На основании критериев, предложенных Crapo et al., децеллюляризованный матрикс должен содержать не более 50 нг ДНК/мг ткани, при этом Triton X-100 и SDS способны удалить до 90% ДНК из тканей [18, 26]. Так, применение режима 1, где образец обрабатывали раствором 0,1% SDS, позволило сократить количество ДНК до $34,78 \pm 3,82$ нг/мг сухой ткани, что составило 2,18% от количества ДНК в исходной ткани печени ($1595,10 \pm 96,80$ нг/мг сухой ткани). Вероятно, в резком снижении ДНК при использовании режима 1 свою роль сыграл синергетический эффект воздействия изменения осмотической силы растворов SDS на ткань, способствующий повышению эффективности разрушения клеточных мембран и лизиса клеток.

Применение остальных режимов децеллюляризации не позволило достичь минимального порога удаления ДНК в 50 нг/мг ткани. Это указывает на необходимость включения в данные протоколы дополнительных этапов, облегчающих проникновение децеллюляризирующих агентов вглубь матрикса для разрушения клеточных мембран и лизиса клеток.

Стоит заметить, что обработка ткани только раствором Triton X-100 в концентрациях 0,1 и 1,0% (режимы 2 и 3) не дает возможности эффективно удалять клетки – генетически-активный материал, однако такая обработка сохраняет высокое количество ГАГ ($9,38 \pm 0,67$ и $10,74 \pm 0,95$ мкг/мг сухой ткани соответственно). Аналогичная ситуация происходит и с режимом децеллюляризации 4, где последовательное воздействие 0,1% SDS и 1% Triton X-100 позволило снизить количество ДНК только до $99,75 \pm 3,93$ нг/мг сухой ткани, что значительно выше минимально требуемого уровня, но при этом сохраняется максимальное количество ГАГ – $11,66 \pm 0,61$ мкг/мг сухой ткани.

Для подтверждения полученных результатов проводили гистологическое окрашивание ДФПс. Мы исследовали два образца, полученные в разных режимах децеллюляризации: режим 1, который характеризовался минимальным количеством остаточного ДНК, и режим 4, позволивший сохранить наибольшее количество ГАГ в матриксе на основе ДФПс (рис. 3).

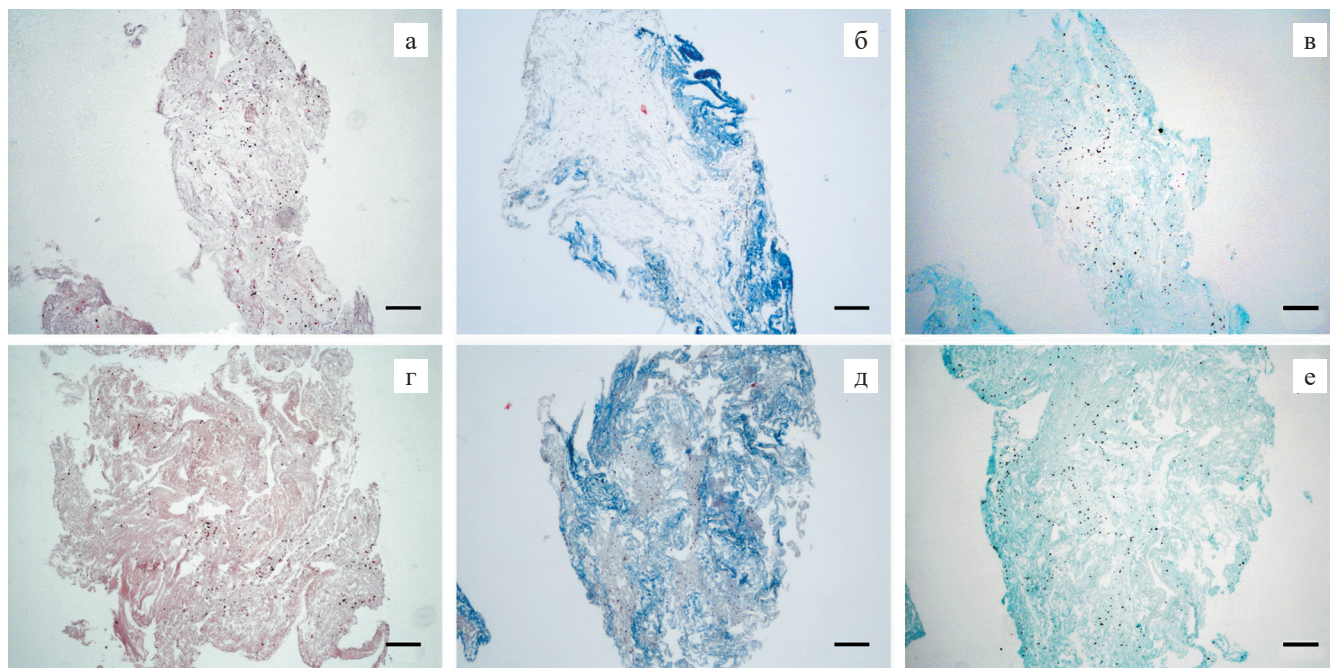


Рис. 3. Влияние режима обработки фрагментов печени свиньи на эффективность децеллюляризации. Окрашивание гематоксилином и эозином: а – режим 1, г – режим 4. Окрашивание по методу Массона: б – режим 1, д – режим 4. Окрашивание альциановым синим: в – режим 1, е – режим 4. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 3. Effect of porcine liver treatment regime on decellularization efficiency. H&E stain: а – regime 1, г – regime 4. Masson's trichrome stain: б – regime 1, д – regime 4. Alcian blue stain: в – regime 1, е – regime 4. Scale bar 100 μ m

Так, при окрашивании гематоксилином и эозином и по методу Массона в образце, обработанном по режиму 1 (рис. 3, а, б), наблюдаются полиморфные фрагменты децеллюляризованной печени с сохранной внутридольковой структурой и выраженной пористостью. Стоит заметить, что такая структура матрикса может позитивно отразиться при рецеллюляризации ДФПс, так как хорошая пористость будет способствовать проникновению питательных веществ к клеткам, находящимся в объеме матрикса, и процессам неоваскуляризации. При этом в образце нет сохраненных клеточных ядер и клеточного детрита, что подтверждается и количественным определением остаточного ДНК. Окрашивание альциановым синим на ГАГ проявляется очень слабо (рис. 3, в), что в совокупности с количественным определением количества ГАГ свидетельствует о минимальном сохранении этого компонента ВКМ после децеллюляризации печени свиньи в режиме 1.

ДФПс после обработки в режиме 4 (рис. 3, г–е) характеризуется наличием конгломератов, сформированных фрагментами печени, имеющих плотное расположение волокон и сниженную пористость. При этом образец позитивно окрашивается по методу Массона на общий коллаген и альциановым синим на ГАГ (рис. 3, д, е). Однако в образце виден сохранившийся клеточный детрит. Гистологический анализ подтвердил данные количественного определения ДНК и ГАГ в ДФПс, полученные в режиме 4. Образец характеризуется высоким содержанием сохранившихся ГАГ и недостаточным воздействием

децеллюляризирующих агентов для требуемого уровня удаления ДНК. Для достижения более полной степени удаления ДНК была проведена дополнительная обработка образцов ДФПс, полученных после децеллюляризации в режиме 4, раствором ДНКазы I типа. Как видно из рис. 4, это позволило сократить уровень ДНК до 0,94% от исходного количества ($14,93 \pm 4,91$ от $1595,10 \pm 96,80$ нг/мг в сухой ткани соответственно).

В результате проведенных исследований для максимального сохранения структуры ВКМ, количества ГАГ и повышения эффективности удаления клеток и клеточного материала был выбран режим децеллюляризации 4.

Оценка цитотоксичности ДФПс методом прямого контакта на клеточной культуре фибробластов мыши линии NIH/3T3 показала отсутствие изменений морфологии клеток и сравнимое с отрицательным контролем (рис. 5, в) количество жизнеспособных фибробластов (рис. 5, а). При этом в положительном контрольном образце наблюдали цитотоксический эффект – клетки имели ошаренную форму (рис. 5, д).

Отсутствие цитотоксического эффекта ДФПс, полученного при децеллюляризации в режиме 4, подтверждается окрашиванием витальным красителем LIVE/DEAD (рис. 5, б). При контакте с образцами наблюдается большое количество жизнеспособных клеток, сформировавших монослой, сравнимое с отрицательным контролем (рис. 5, г). В положительном контроле наблюдали погибшие клетки с красной флуоресценцией (рис. 5, е). На основании проведен-

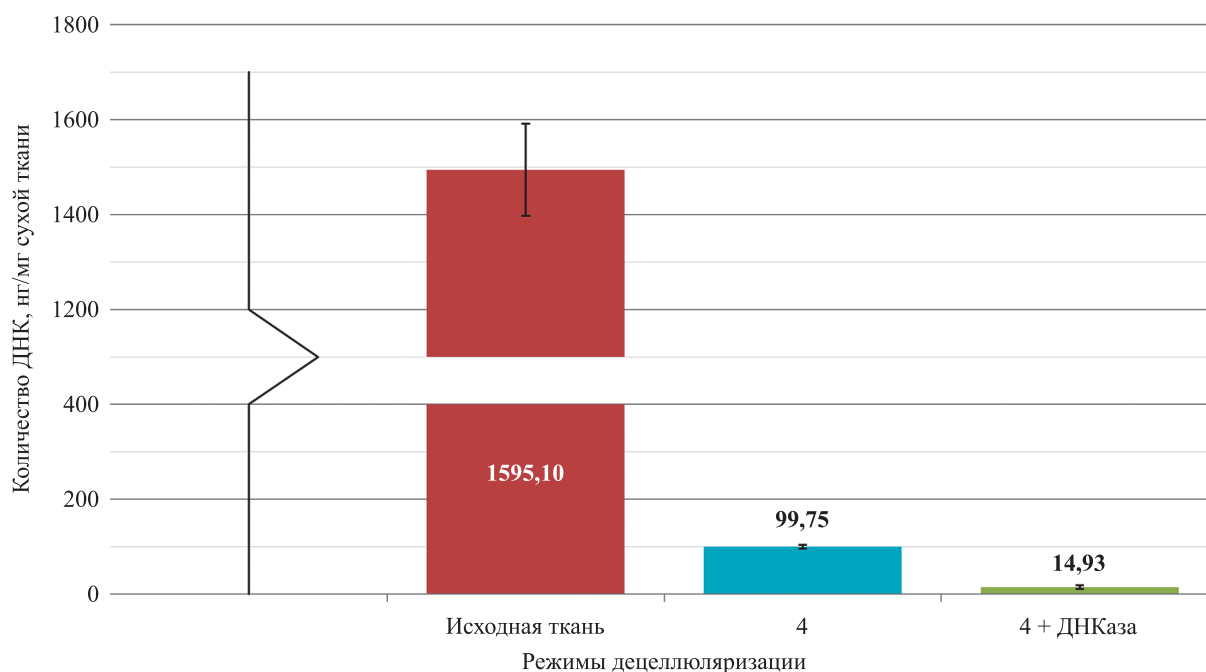


Рис. 4. Влияние обработки ДНКазой на эффективность децеллюляризации фрагментов печени свиньи

Fig. 4. Effect of DNase treatment on porcine liver decellularization efficiency

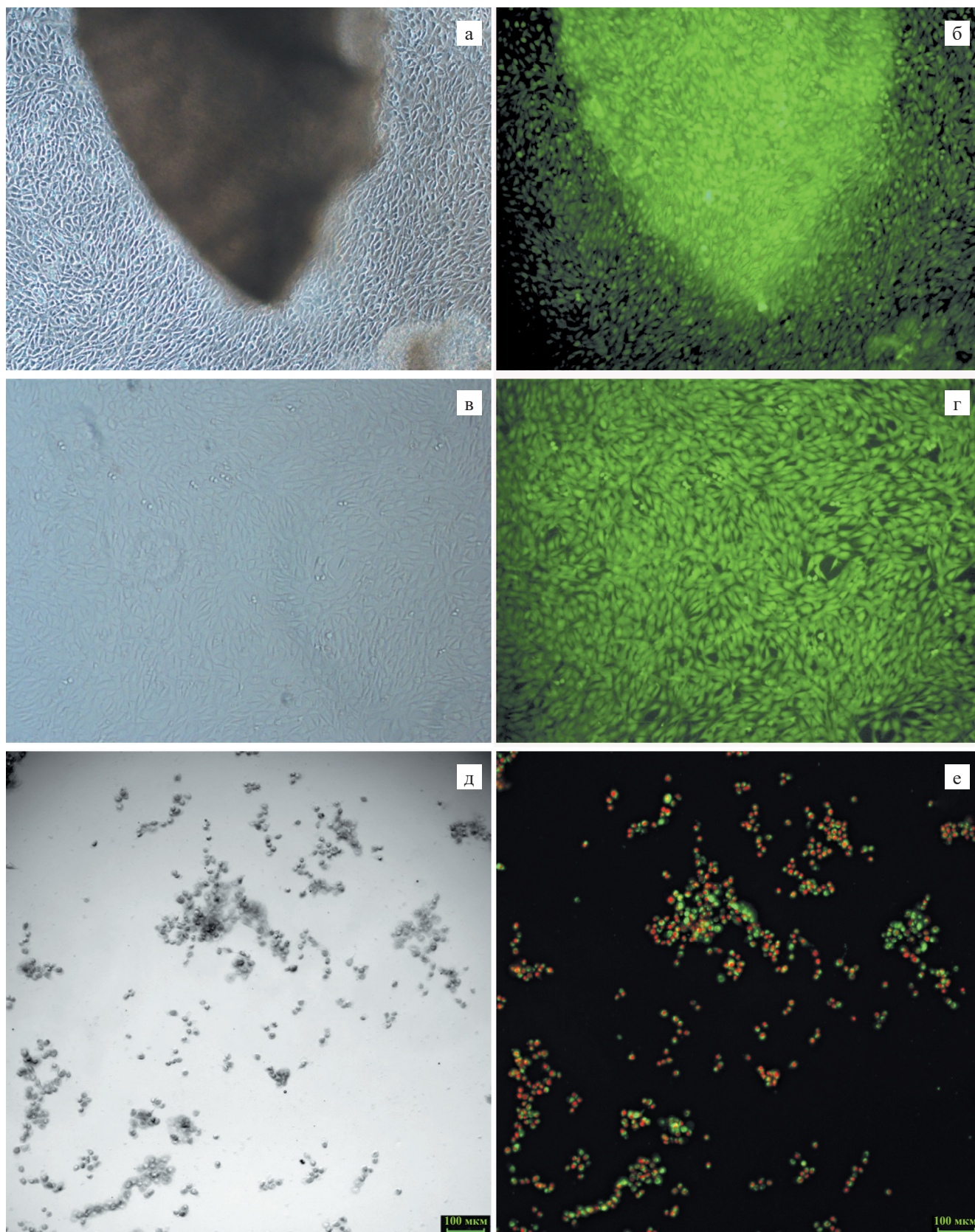


Рис. 5. Степень цитотоксичности матрикса на основе децеллюляризованных фрагментов печени свиньи, полученных в режиме 4, *in vitro*: а, б – опытный образец ДФПС; в, г – отрицательный контроль; д, е – положительный контроль; а, в, д – фазово-контрастная микроскопия; б, г, е – флуоресцентная микроскопия с витальным красителем LIVE/DEAD. $\times 40$

Fig. 5. Degree of cytotoxicity of matrix based on decellularized porcine liver fragments (DPLFs) obtained in regime 4, *in vitro*: а, б – test sample of DPLFs; в, г – negative control; д, е – positive control; а, в, д – phase-contrast microscopy; б, г, е – fluorescence microscopy with LIVE/DEAD vital dye. $\times 40$

ных экспериментов был сделан вывод об отсутствии цитотоксического эффекта ДФПс *in vitro*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование выявило негативное влияние обработки SDS на сохранение одного из основных компонентов естественного ВКМ – ГАГ. Оптимизация режима химической децеллюляризации фрагментов печени свиньи путем двухэтапного применения поверхностно-активных и осморегулирующих веществ позволила сократить время обработки ткани почти в 2 раза, повысить сохранность структур ВКМ и снизить содержание клеточных компонентов в составе матрикса, обеспечив низкую потенциальную иммуногенность и отсутствие цитотоксического эффекта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dai Q, Jiang W, Huang F, Song F, Zhang J, Zhao H. Recent advances in liver engineering with decellularized scaffold. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 831477. doi: 10.3389/fbioe.2022.831477.
2. Zhang X, Chen X, Hong H, Hu R, Liu J, Liu C. Decellularized extracellular matrix scaffolds: Recent trends and emerging strategies in tissue engineering. *Bioact Mater*. 2021; 10: 15–31. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.09.014.
3. Isaeva EV, Beketov EE, Arguchinskaya NV, Ivanov SA, Shegay PV, Kaprin AD. Decellularized Extracellular Matrix for Tissue Engineering (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2022; 14 (3): 57–68. doi: 10.17691/stm2022.14.3.07.
4. García-Gareta E, Abduldaïem Y, Sawadkar P, Kyriakidis C, Lali F, Greco KV. Decellularised scaffolds: just a framework? Current knowledge and future directions. *J Tissue Eng*. 2020; 11: 2041731420942903. doi: 10.1177/2041731420942903.
5. Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products / Ed. V.I. Sevastianov, Yu.B. Basok. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing, 2023; 339.
6. Sodhi H, Panitch A. Glycosaminoglycans in tissue engineering: a review. *Biomolecules*. 2020; 11 (1): 29. doi: 10.3390/biom11010029.
7. Huang Z, Godkin O, Schulze-Tanzil G. The challenge in using mesenchymal stromal cells for recellularization of decellularized cartilage. *Stem Cell Rev Rep*. 2017; 13 (1): 50–67. doi: 10.1007/s12015-016-9699-8.
8. Neishabouri A, Soltani Khaboushan A, Daghigh F, Kajbafzadeh AM, Majidi Zolbin M. Decellularization in tissue engineering and regenerative medicine: evaluation, modification, and application methods. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 805299. doi: 10.3389/fbioe.2022.805299.
9. Jeong W, Kim MK, Kang HW. Effect of detergent type on the performance of liver decellularized extracellular matrix-based bio-inks. *J Tissue Eng*. 2021; 12: 2041731421997091. doi: 10.1177/2041731421997091.
10. Willemse J, Versteegen MMA, Vermeulen A, Schurink IJ, Roest HP, van der Laan LJW, de Jonge J. Fast, robust and effective decellularization of whole human livers using mild detergents and pressure controlled perfusion. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 108: 110200. doi: 10.1016/j.msec.2019.110200.
11. Немец ЕА, Малкова АП, Духина ГА, Лажко АЭ, Басок ЮБ, Кириллова АД, Севастьянов ВИ. Влияние сверхкритического диоксида углерода на биосовместимые и резорбтивные свойства *in vivo* тканеспецифических матриксов из децеллюляризованных фрагментов печени свиньи. *Перспективные материалы*. 2021; 11: 20–31. Nemets EA, Malkova AP, Duhina GA, Lazhko AJ, Basok YuB, Kirillova AD, Sevastianov VI. Effect of supercritical carbon dioxide on the *in vivo* biocompatible and resorptive properties of tissue-specific scaffolds from decellularized pig liver fragments. *Promising materials*. 2021; 11: 20–31. [In Russ, English abstract]. doi: 10.30791/1028-978X-2021-11-20-31.
12. Gilpin A, Yang Y. Decellularization strategies for regenerative medicine: from processing techniques to applications. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 9831534. doi: 10.1155/2017/9831534.
13. Syed O, Walters NJ, Day RM, Kim HW, Knowles JC. Evaluation of decellularization protocols for production of tubular small intestine submucosa scaffolds for use in oesophageal tissue engineering. *Acta Biomater*. 2014; 10 (12): 5043–5054. doi: 10.1016/j.actbio.2014.08.024.
14. Sevastianov VI, Basok YuB, Grigoriev AM, Nemets EA, Kirillova AD, Kirsanova LA et al. Decellularization of cartilage microparticles: Effects of temperature, supercritical carbon dioxide and ultrasound on biochemical, mechanical, and biological properties. *J Biomed Mater Res A*. 2023; 111 (4): 543–555. doi: 10.1002/jbm.a.37474.
15. Bakhtiar H, Rajabi S, Pezeshki-Modaress M, Ellini MR, Panahinia M, Alijani S et al. Optimizing methods for bovine dental pulp decellularization. *J Endod*. 2021; 47 (1): 62–68. doi: 10.1016/j.joen.2020.08.027.
16. Kobes JE, Georgiev GI, Louis AV, Calderon IA, Yoshimaru ES, Klemm LM et al. A comparison of iron oxide particles and silica particles for tracking organ recellularization. *Mol Imaging*. 2018; 17: 1536012118787322. doi: 10.1177/1536012118787322.
17. Kim JK, Koh YD, Kim JO, Seo DH. Development of a decellularization method to produce nerve allografts using less invasive detergents and hyper/hypotonic solutions. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016; 69 (12): 1690–1696. doi: 10.1016/j.bjps.2016.08.016.
18. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011; 32 (12): 3233–3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057.

19. Suss PH, Ribeiro VST, Motooka CE, de Melo LC, Tuon FF. Comparative study of decellularization techniques to obtain natural extracellular matrix scaffolds of human peripheral-nerve allografts. *Cell Tissue Bank*. 2022; 23 (3): 511–520. doi: 10.1007/s10561-021-09977-x.
20. Немец ЕА, Кирсанова ЛА, Басок ЮБ, Шагидулин МЮ, Волкова ЕА, Метельский СТ, Севастьянов ВИ. Особенности технологии децеллюляризации фрагментов печени человека как тканеспецифического мелкодисперсного матрикса для клеточно-инженерной конструкции печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (4): 70–77. Nemets EA, Kirsanova LA, Basok JB, Schagidulin MJ, Volkova EA, Metelsky ST, Sevastianov VI. Technology features of decellularization of human liver fragments as tissue-specific fine-grained matrix for cell-engineering liver construction. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (4): 70–77. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2017-4-70-77.
21. Кириллова АД, Басок ЮБ, Лажко АЭ, Григорьев АМ, Кирсанова ЛА, Немец ЕА, Севастьянов ВИ. Создание тканеспецифического микродисперсного матрикса из децеллюляризованной печени свиньи. *Физика и химия обработки материалов*. 2020; 4: 41–50. Kirillova AD, Basok YB, Lazhko AE, Grigoryev AM, Kirsanova LA, Nemets EA, Sevastianov VI. Creating a tissue-specific microdispersed matrix from a decellularized porcine liver. *Physics and Chemistry of Materials Processing*. 2020; 4: 41–50. [In Russ, English abstract]. doi: 10.30791/0015-3214-2020-4-41-50.
22. ГОСТ ISO 10993-5-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*. М.: Стандартинформ, 2014; 9. GOST ISO 10993-5-2011. Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 5. Tests for *in vitro* cytotoxicity. М.: Standartinform, 2014; 9.
23. Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. *Development*. 2015; 142 (12): 2094–2108. doi: 10.1242/dev.114215.
24. Zhou J, Fritze O, Schleicher M, Wendel HP, Schenke-Layland K, Harasztosi C et al. Impact of heart valve decellularization on 3-D ultrastructure, immunogenicity and thrombogenicity. *Biomaterials*. 2010; 31 (9): 2549–2554. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.088.
25. O'Neill JD, Anfang R, Anandappa A, Costa J, Javidfar J, Wobma HM et al. Decellularization of human and porcine lung tissues for pulmonary tissue engineering. *Ann Thorac Surg*. 2013; 96 (3): 1046–1056. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.022.
26. Sullivan DC, Mirmalek-Sani SH, Deegan DB, Baptista PM, Aboushwareb T, Atala A, Yoo JJ. Decellularization methods of porcine kidneys for whole organ engineering using a high-throughput system. *Biomaterials*. 2012; 33 (31): 7756–7764. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.023.

Статья поступила в редакцию 17.08.2024 г.
The article was submitted to the journal on 17.08.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-114-134

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Ю.Б. Басок¹, А.С. Пономарева¹, Н.В. Грудинин¹, Д.Н. Круглов¹, В.К. Богданов¹,
А.Д. Белова¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

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

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Трансплантация донорских органов продолжает оставаться «золотым стандартом» при спасении жизни пациентов с терминальной стадией органного поражения и направлена на продление и улучшение качества жизни реципиентов. Однако, несмотря на прогрессивное развитие, трансплантация органов по-прежнему сталкивается с серьезными вызовами, такими как дефицит донорских органов и последствия длительной иммуносупрессии. В связи с этим активно ведется поиск терапевтических подходов, способных повысить эффективность аллогенной трансплантации органов. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) способны существенно усиливать и ускорять восстановительные процессы в поврежденных органах, могут стимулировать ангиогенез и предотвращать апоптоз клеток, воспаление и формирование фиброза, обладают иммуномодулирующими свойствами. МСК привлекают внимание исследователей и врачей благодаря набору уникальных свойств, которые могут быть полезны при трансплантации солидных органов. В обзоре дан критический анализ и обобщены фактические клинические данные, касающиеся исследования терапевтического эффекта МСК при трансплантации органов. Поиск литературы проводился в электронных базах данных Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>). Критерием включения было клиническое использование МСК для улучшения состояния реципиентов почки, печени, легких, сердца и поджелудочной железы и повышения качества трансплантатов. Критериями исключения статей были применение МСК для лечения больных, которым не проводили трансплантацию, а также статьи, описывающие действие продуктов МСК (экзосомы, везикулы и кондиционированные среды), и научные работы, выполненные в условиях *in vitro* и *in vivo* (без участия пациентов), а также материалы конференций, обзоры и препринты статей. Для анализа литературы была выбрана 31 оригинальная статья на английском и русском языках. Также в обзоре обсуждаются перспективы применения МСК в трансплантологии.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация легких, *ex vivo* перфузия, регенеративная медицина.

Для корреспонденции: Басок Юлия Борисовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-45-90. E-mail: bjb2005@mail.ru

Corresponding author: Yulia Basok. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 190-45-90. E-mail: bjb2005@mail.ru

USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION: CHALLENGES AND PROSPECTS (SYSTEMATIC REVIEW)

Yu.B. Basok¹, A.S. Ponomareva¹, N.V. Grudin¹, D.N. Kruglov¹, V.K. Bogdanov¹, A.D. Belova¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

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

² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Organ transplantation continues to be the gold standard for saving the lives of patients with end-stage organ diseases. Its goal is to help recipients live longer and better lives. However, despite advancements, organ transplantation still faces serious challenges, such as organ shortage and the effects of chronic immunosuppression. In this regard, there is ongoing vigorous search for therapeutic strategies that can improve the efficacy of allogeneic organ transplantation. Mesenchymal stem cells (MSCs) can significantly enhance and accelerate regenerative processes in damaged organs, can angiogenesis and inhibit cell apoptosis, inflammation and fibrosis formation, and have immunomodulatory properties. Researchers and physicians are interested in MSCs because of a set of unique properties that could be useful in solid organ transplantation. This review critically analyzes and summarizes the actual clinical data related to the study of the therapeutic effects of MSCs in organ transplantation. Electronic databases Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) and eLIBRARY/Russian Science Citation Index (<https://www.elibrary.ru>) were searched for relevant literature. Inclusion criteria were clinical use of MSCs to improve the condition of kidney, liver, lung, heart and pancreas recipients, and to enhance graft quality. Exclusion criteria for articles included the use of MSCs for the treatment of non-transplant patients, as well as articles detailing the effects of MSCs products (exosomes, vesicles and conditioned media) and research studies conducted *in vitro* and *in vivo* (without patient participation), conference proceedings, reviews and preprints of articles. Thirty-one original articles in English and Russian languages were selected for literature review. The prospects of MSCs in transplantology are also covered in the paper.

Keywords: mesenchymal stem cells, kidney transplantation, liver transplantation, lung transplantation, ex vivo perfusion, regenerative medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация донорских органов продолжает оставаться «золотым стандартом» при спасении жизни пациентов с терминальной стадией органного поражения и направлена на продление и улучшение качества жизни реципиентов. В 2022 г. число трансплантаций органов в РФ увеличилось на 10,0% по сравнению с 2021 г. [1]. Однако, несмотря на прогрессивное развитие, трансплантация органов по-прежнему сталкивается с серьезными вызовами, такими как дефицит донорских органов и последствия длительной иммуносупрессии [2–5]. В связи с этим активно ведется поиск терапевтических подходов, способных повысить эффективность аллогенной трансплантации органов.

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) привлекают внимание исследователей и врачей благодаря набору уникальных свойств. По своей природе МСК обладают способностью к направленной дифференцировке в различные мезенхимные ткани, включая хрящевую, жировую и костную [6]. Также известны иммуномодулирующие свойства МСК, делающие возможным их аллогенную трансплантацию [7]. Кроме того, МСК доступны, и отсутствуют

этические ограничения в их применении [8]. Однако многие исследователи связывают терапевтический потенциал МСК с продукцией в окружающую среду многочисленных регуляторных и ростовых стимулирующих факторов, экзосом, микровезикул, липопротеидов, микроРНК, а также апоптотических телец, которые существенно усиливают и ускоряют восстановительные процессы в поврежденных органах, стимулируют ангиогенез и предотвращают апоптоз клеток, воспаление и формирование фиброза [9]. Описано использование МСК для лечения широкого спектра патологий, включая сердечно-сосудистые [10, 11], нейродегенеративные [12, 13], аутоиммунные [14, 15], заболевания легких [16], печени [17], почек [18], ортопедические заболевания [19] и коронавирусную инфекцию COVID-19 [20].

Перечисленные свойства указывают на высокий потенциал применения МСК при трансплантации различных солидных органов. Использование МСК при машинной перфузии может улучшить жизнеспособность и функцию донорских органов, снизить их ишемически-реперфузионное повреждение и ускорить послеоперационное восстановление тканей [21]. В то же время МСК могут быть использо-

ваны в качестве дополнительного иммуносупрессивного (иммунотолеризирующего) средства после трансплантации для минимизации осложнений в постоперационном периоде [22].

В данном систематическом обзоре мы критически оценили и обобщили фактические клинические сведения электронных баз данных Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>), касающиеся исследований терапевтического эффекта МСК при трансплантации органов.

РАССМОТРЕННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА

Поиск литературы проводился в электронных базах данных Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>).

В качестве поисковых запросов в Medline/PubMed были использованы термины: *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND organ*[ti]* (поисковый запрос 1); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND liver*[ti]* (поисковый запрос 2); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND hepat*[ti]* (поисковый запрос 3); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND kidn*[ti]* (поисковый запрос 4); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND renal*[ti]* (поисковый запрос 5); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND heart*[ti]* (поисковый запрос 6); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND cardio*[ti]* (поисковый запрос 7); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND pancr*[ti]* (поисковый запрос 8); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND lung*[ti]* (поисковый запрос 9). Дата последнего поиска 29.07.2024.

В качестве поисковых запросов в eLIBRARY были использованы термины *mesenchym* transpl* organ** (поисковый запрос 1); *мезенхим* транспл* орган** (поисковый запрос 2); *mesenchym* transpl* liver** (поисковый запрос 3); *mesenchym* transpl* hepat** (поисковый запрос 4); *мезенхим* транспл* печен** (поисковый запрос 5); *mesenchym* transpl* kidn** (поисковый запрос 6); *mesenchym* transpl* renal** (поисковый запрос 7); *мезенхим* транспл* почк** (поисковый запрос 8); *mesenchym* transpl* heart** (поисковый запрос 9); *mesenchym* transpl* cardio** (поисковый запрос 10); *мезенхим* транспл* серд** (поисковый запрос 11); *mesenchym* transpl* pancr** (поисковый запрос 12); *мезенхим* транспл* поджелуд** (поисковый запрос 13); *mesenchym* transpl* lung** (поисковый запрос 14); *мезенхим* транспл* легк** (поисковый запрос 15). Дата последнего поиска 30.07.2024.

Критерием для включения статей в анализ было клиническое использование МСК для улучшения состояния реципиентов почки, печени, легких, сердца и поджелудочной железы и повышения

качества трансплантатов. При анализе литературы были использованы полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках. Критериями исключения статей из анализа стало применение МСК для лечения больных, которым не проводили трансплантацию почки, печени, легких, сердца и поджелудочной железы, а также статьи, описывающие действие продуктов МСК, включая экзосомы, везикулы и кондиционированные среды, и научные работы, выполненные в условиях *in vitro* и *in vivo* (без участия пациентов). Кроме того, в исследование не были включены материалы конференций, обзоры и препринты статей.

Схема процесса поиска литературы представлена на рис. 1.

Первоначальный поиск привел к обнаружению 885 публикаций. Прежде всего в результатах поиска публикаций в каждой из выбранных баз данных вручную были исключены статьи, посвященные использованию МСК для лечения больных, которым не проводили трансплантацию почки, печени, легких, сердца и поджелудочной железы, а также статьи, описывающие действие продуктов мезенхимальных стромальных клеток, включая экзосомы, везикулы и кондиционированные среды. Далее были исключены обзоры литературы и исследования, выполненные в условиях *in vitro* и *in vivo*. На последнем этапе были исключены 16 повторов: публикации дублировались в базах данных PubMed и eLIBRARY. Таким образом, в исследование была включена 31 статья [23–53]. В 24 статьях описаны исследования, в которых принимали участие пациенты после трансплантации почки [23–46], в 6 публикациях представлены работы, изучающие влияние введения МСК при трансплантации печени [46–52], и в 1 работе МСК применяли при трансплантации легких [53]. Клинических исследований, описывающих применение МСК при трансплантации сердца и поджелудочной железы, найдено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты опубликованных работ демонстрируют, что использование МСК (аутологичных и аллогенных) безопасно и оказывает положительный терапевтический эффект при трансплантации почек, печени и легких (табл.), однако степень его выраженности варьирует у разных авторов.

МСК при трансплантации почки

Большинство исследований, вошедших в обзор, нацелены на исследование возможности безопасного снижения иммуносупрессивной терапии после трансплантации. В работе Bezstarosti et al. снижали дозу такролимуса в группе МСК до 50% во время второй инфузии аутологичных МСК и полностью отменяли через 1 неделю, в то время как в контроль-

ной группе терапия такролимусом была продолжена. Через 2 года после трансплантации функция почек у пациентов, получавших лечение МСК с последующей ранней отменой такролимуса, не уступала контрольной группе, а количество эпизодов отторжения не увеличивалось [23].

Casiraghi et al. в отчете о клиническом случае показывают, что при трансплантации почки от родственного донора инфузия аутологичных МСК из костного мозга индуцирует толерантность к трансплантату, что позволяет полностью отказаться от приема поддерживающих иммуносупрессивных препаратов в поздние сроки после трансплантации [28].

В однолетнем наблюдении I–II фазы открытого исследования с участием 20 пациентов Eppicium et al. показали, что однократная инфузия аллогенных МСК костного мозга после трансплантации почки от посмертного донора безопасна, повышает концентрацию регуляторных Т-клеток (Treg) и способствует улучшенной ранней функции аллотрансплантата. 30% реципиентов, получивших лечение МСК, не нуждались в кортикостероидах по сравнению с 40% контрольной группы [29]. Долгосрочные эффекты, включая потенциальную иммунизацию против МСК, еще предстоит изучить.

Dreyer et al. провели клиническое исследование с последующим наблюдением в течение 12 месяцев с участием 10 реципиентов почки от живого (неродственного) донора и показали безопасность инфузии

аллогенных МСК, полученных из костного мозга, через 6 месяцев после трансплантации в сочетании с низкими концентрациями такролимуса (1,5–3,0 нг/мл). После инфузии МСК у всех реципиентов отмечали стабильную функцию почек, не наблюдали отторжения трансплантата и побочных эффектов, связанных с введением клеток [44].

Аналогичные результаты получили Peng et al., показав, что инфузия аллогенных МСК костного мозга позволила снизить дозу такролимуса с $0,077 \pm 0,005$ до $0,045 \pm 0,002$ мг/кг/сут у реципиентов почки от родственного донора без немедленных или долгосрочных токсических побочных эффектов, связанных с введением МСК. Через 12 месяцев наблюдения отмечено одно острое отторжение в контрольной группе и 100% выживаемость пациентов со стабильной функцией почек [38].

Ran et al. на большей группе пациентов показали, что сочетание щадящей дозы такролимуса ($0,04 \pm 0,05$ мг/кг/сут) и введение аллогенных МСК было таким же эффективным, как и стандартная доза такролимуса ($0,07 \pm 0,08$ мг/кг/сут), для поддержания выживаемости трансплантата в течение 2 лет после пересадки почки от родственного донора. Не было выявлено значимой разницы в количестве острых отторжений и выживаемости трансплантата, значениях сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации [43].

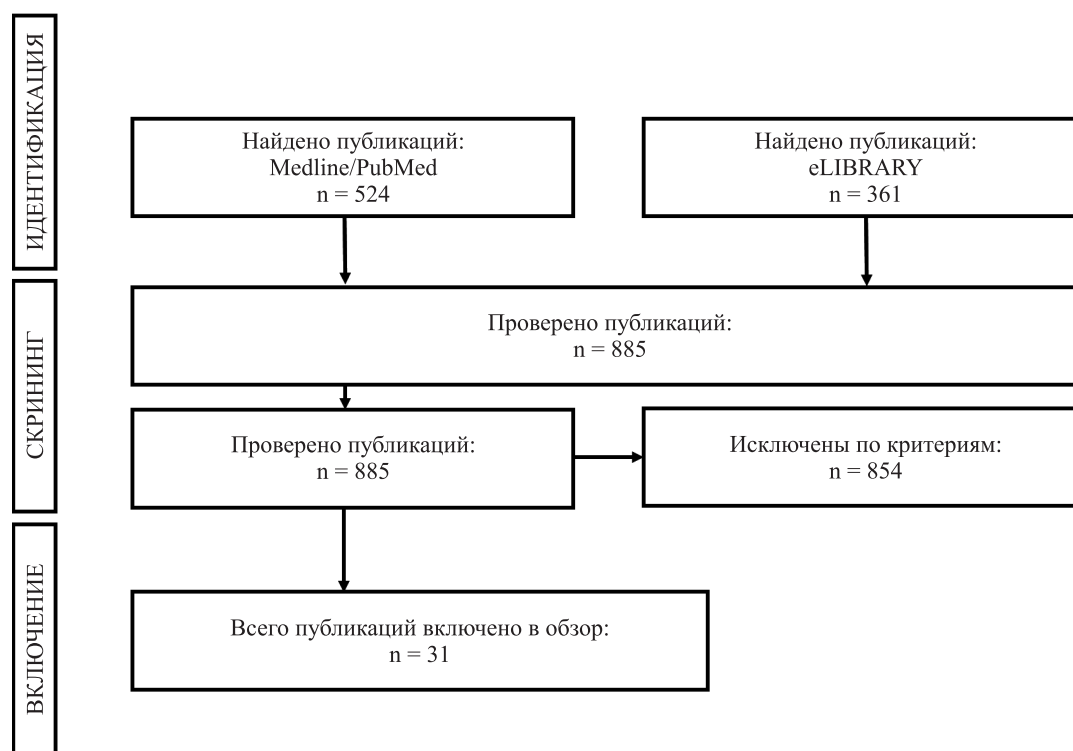


Рис. 1. Блок-схема, использованная для поиска литературы

Fig. 1. Literature search flow diagram employed for this review

Таблица

Основные параметры и результаты исследований включенных публикаций

General characteristics and results of studies included in this review

Публикация	Группа пациентов	Тип МСК	Доза МСК, клеток/кг массы тела	Путь и кратность введения	Иммуносупрессивная терапия	Результаты
1	2	3	4	5	6	7
Трансплантация почки						
Bezstarosti, 2023 [23]	70	Аутологичные (источник не указан)	$1,0-2,0 \times 10^6$	В/в на 6-й и 7-й неделе после трансплантации	Такролимус, эверолимус, преднизолон. В группе МСК доза такролимуса была снижена до 50% во время второй инфузии МСК и полностью отменена через 1 неделю, в то время как в контрольной группе терапия такролимусом была продолжена	Терапия МСК способствует ранней отмене такролимуса у реципиентов почечного трансплантата от живого донора: 45% пациентов, получавших МСК, смогли продолжить лечение без такролимуса на основе эверолимуса и преднизолона. Авторы отметили необходимость более глубоких исследований для определения точных критериев для назначения МСК в качестве иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки
Kaundal, 2022 [24]	15	Аутологичные или аллогенные МСК костного мозга	$1,0-1,5 \times 10^6$	В/в за 1 день до трансплантации и через 30 дней после	Такролимус, микрофенолата мофетил, преднизолон	Было показано, что инфузия аутологичных МСК безопасна и хорошо переносится пациентами. Все реципиенты продемонстрировали стабильную функцию трансплантата после эпизодов отторжения в нескольких случаях. Были продемонстрированы различия в иммунологических реакциях независимо от одинакового происхождения, изоляции, условий экспансии и дозировки МСК. Авторы отметили необходимость более глубоких исследований в связи с малым размером выборки и отсутствием данных функциональной оценки
Večerić-Haler, 2021 [25]	1	Аутологичные МСК костного мозга	$3,0 \times 10^6$	В/в с интервалом в 1 неделю (1 неделя, 1 неделя, 2 недели) через 3 года после трансплантации почки	Такролимус, микрофенолата мофетил, стероид	Отсутствие положительного эффекта после введения аутологичных МСК у пациента с поздним антителоопосредованным отторжением почки. У пациента также был выявлен парвовирус B19, занесенный с донорским органом
Wei, 2021 [26]	53	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0 \times 10^6$	Режим 1: 4 ежемесячных в/в Режим 2: 4 еженедельных в/в	Ингибиторы кальциневрина, микрофенолата мофетил с глюкокортикоидами или без них, метилпреднизолон	Иммуносупрессия в сочетании с введением МСК могут замедлить ухудшение функции аллотрансплантата почки у реципиентов с хроническим активным антителоопосредованным отторжением

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Ban, 2021 [27]	2	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0 \times 10^6$	4 в/в каждые 2 недели	Такролимус, микофенолата мофетил, кортикостероид в низкой дозе	Подтверждена безопасность применения многократных доз МСК для лечения хронического активного антителоопосредованного отторжения у реципиентов почечного трансплантата. Функция почки была стабильна во время лечения МСК, затем ухудшилась в течение 6 месяцев после последней инфузии МСК. Авторы отметили необходимость более глубоких исследований в связи с малым размером выборки
Casiraghi, 2020 [28]	1	Аутологичные МСК костного мозга	$2,0 \times 10^6$	В/в за 1 сутки до трансплантации	Циклоспорин, микофенолата мофетил, метилпреднизолон, преднизон	Введение МСК позволило обеспечить безопасную отмену поддерживающих иммуносупрессоров при сохранении оптимальной долгосрочной функции почечного аллотрансплантата от родственного донора
Epicum, 2019 [29]	20	Аллогенные МСК костного мозга	$2,0 \times 10^6$	В/в на 3-и сутки после трансплантации ± 2 дня	Циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, азатиоприн	Через год после трансплантации 30% пациентов, получавших лечение с МСК, не нуждались в кортикостероидах по сравнению с 40% контрольной группы. Показана безопасность инфузии МСК и улучшение ранней функции трансплантата. Авторы отмечают необходимость более длительного наблюдения за реципиентами
Perico, 2018 [30]	16	Аутологичные МСК костного мозга	$2,0 \times 10^6$	В/в за 1 сутки до трансплантации или через 7 суток после	Циклоспорин, микофенолата мофетил, преднизон	Дотрансплантационная инфузия МСК реципиентам почечного трансплантата от родственного донора при низкодозной поддерживающей иммуносупрессивной терапии является безопасной и не вызывает серьезных побочных эффектов даже при длительном наблюдении
Mudrabettu, 2014 [31]	4	Аутологичные МСК костного мозга	Первая инфузия: $0,35-2,1 \times 10^6$. Вторая инфузия: $0,21-2,26 \times 10^6$	В/в за 1 сутки до трансплантации или через 30 суток после	Такролимус, микофенолата мофетил, преднизолон	Подтверждена безопасность применения МСК у пациентов, перенесших трансплантацию почки от живого донора. Терапия МСК обуславливает экспансию регуляторных Т-клеток и снижение пролиферации Т-клеток. Авторы отмечают необходимость более крупных рандомизированных исследований для подтверждения выводов работы
Perico, 2013 [32]	4	Аутологичные МСК костного мозга	$2,0 \times 10^6$	В/в за 1 сутки до трансплантации	Циклоспорин, микофенолата мофетил, преднизон	Однократная предтрансплантационная инфузия МСК реципиентам почки от родственного донора не оказывает отрицательного влияния на трансплантат, при этом обеспечивая терапевтическое иммуномодулирующее действие

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Lee, 2013 [33]	7	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0 \times 10^6$	Введение в костный мозг правой подвздошной кости	Ингибитор кальциневрина, микофенолата мофетил, стероиды	Подтверждена безопасность и осуществимость инъекции МСК в подвздошную кость реципиентов почки от живого донора. Не было выявлено потери трансплантата, острые отторжения наблюдались у 3 реципиентов
Tan, 2012 [34]	159	Аутологичные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$		Стандартная или сниженная на 80% доза ингибиторов кальциневрина (такролимус, циклоспорин), микофенолата мофетил, метилпреднизолон	Среди пациентов, перенесших трансплантацию почки от родственного донора, использование МСК по сравнению с индукционной терапией антителами к рецептору ИЛ-2 привело к снижению частоты острого отторжения, снижению риска оппортунистической инфекции и улучшению функции почек через 1 год
Saadi, 2013 [35]	3	Аллогенные МСК костного мозга	$0,4-0,7 \times 10^6$	2 в/в с интервалом в одну неделю	Циклоспорин, микофенолата мофетил, преднизон	Терапия МСК способствует успешной десенсибилизации перед повторной трансплантацией почки
Perico, 2011 [36]	2	Аутологичные МСК костного мозга	$1,7 \times 10^6$ или $2,0 \times 10^6$	В/в через 7 суток после трансплантации	Циклоспорин, микофенолата мофетил, преднизон	При инфузии МСК наблюдали дисфункцию почки, пересаженной от родственного донора. Через 360 и 180 суток после трансплантации реципиенты находились в хорошем состоянии со стабильной функцией трансплантата. Авторы отмечают необходимость более глубокого исследования нежелательных побочных эффектов при терапии МСК
Vanikar, 2010 [37]	200	Аллогенные МСК жировой ткани	—	Введение за 9 суток до трансплантации в сальниковую вену	Циклоспорин, преднизон, азатиоприн	Через 18 месяцев после трансплантации почки от живого донора у группы реципиентов, получавших лечение МСК + ГСК, зарегистрировано 12% эпизодов острого отторжения, 4% реципиентов погибли, не было потери трансплантата. У группы только с ГСК – 18% эпизодов отторжения, 6% потерь трансплантата и 9% пациентов погибли
Peng, 2013 [38]	12	Аллогенные МСК костного мозга	Первая инфузия: $5,0 \times 10^6$. Вторая инфузия: $2,0 \times 10^6$	Первая инфузия МСК непосредственно в артерию почечного трансплантата во время трансплантации почки. Вторая инфузия МСК в/в через 1 месяц	Метилпреднизолон, такролимус, микофенолата мофетил, преднизолон	Терапия МСК позволила снизить дозу такролимуса на 50%
Reinders, 2013 [39]	6	Аутологичные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	Двукратное в/в с интервалом 7 суток	Преднизон, такролимус или циклоспорин, микофенолата мофетил	Лечение МСК реципиентов почки с субклиническим отторжением и/или интерстициальным фиброзом/атрофией канальцев клинически осуществимо и безопасно

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Dave, 2013 [40]	1	Аллогенные МСК жировой ткани	$1,1 \times 10^4$	За 1 месяц до трансплантации почки: введение в тимический кровоток путем бедренной катетеризации	Такролимус, микофенолат натрия, преднизолон	Стабильная функция трансплантата почки, отсутствие отторжения, отсутствие ухудшения диабетического статуса
Vanikar, 2013 [41]	1	Аллогенные МСК жировой ткани	—	Портальная инфузия за 16 суток до трансплантации почки	Метилпреднизолон, преднизолон	Достижение толерантности со стабильной функцией трансплантата почки от живого донора при отсутствии иммуносупрессии в течение 6 месяцев через 3 года после трансплантации
Vanikar, 2014 [42]	285	Аллогенные МСК жировой ткани	$4,6 \times 10^4$	Введение клеток за 14 суток до трансплантации в сальниковую вену	Такролимус, преднизолон. Контрольная группа дополнительно получала микофенолат натрия	Выживаемость пациентов через 7 лет после трансплантации почки от живого донора в условиях немиелоаблативного кондиционирования составила 94,7% в группе МСК + ГСК, 92,5% в группе ГСК и 78,4% в контрольной группе. Выживаемость трансплантата за тот же период составила 94,6; 86 и 94,4% соответственно. Эпизоды отторжения и потребность в иммуносупрессии были меньше в группе ГСК по сравнению с контрольной группой, при этом наилучшие результаты были отмечены в группе МСК + ГСК
Pan, 2016 [43]	32	Аллогенные МСК костного мозга	Первая инфузия: 5×10^6 . Вторая инфузия: 2×10^6	Первая инфузия МСК непосредственно в артерию почечного аллотрансплантата во время трансплантации почки. Вторая инфузия МСК внутривенно через 1 месяц	Метилпреднизолон, такролимус, микофенолат мофетил, преднизолон	Сочетание низкой дозы такролимуса и МСК было таким же эффективным, как и стандартная доза такролимуса, в поддержании выживаемости трансплантата в течение 2 лет после трансплантации
Dreyer, 2020 [44]	10	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	Двукратное в/в через 6 месяцев после трансплантации	Такролимус, эверолимус, преднизолон	После введения МСК не наблюдали острого отторжения или потери трансплантата, функция почек оставалась стабильной, заметных изменений в популяциях Т- и В-клеток или плазматических цитокинов не выявлено. Введение аллогенных МСК в сочетании с низкой дозой такролимуса через 6 месяцев после трансплантации безопасно, по крайней мере, в течение первого года после пересадки почки. Авторы отмечают необходимость дальнейшего изучения эффективности аллогенных МСК при трансплантации почки

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Meucci, 2021 [45]	54	Аутологичные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	Двукратное еженедельное в/в	Эверолимус, преднизолон, такролимус	У реципиентов почечного трансплантата терапия МСК в сочетании с ранней отменой такролимуса безопасно улучшает контроль артериального давления по сравнению с лечением такролимусом в стандартной дозе через 24 недели после трансплантации и ослабляет неблагоприятное ремоделирование левого желудочка, характеризующееся гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией. Авторы отмечают необходимость дальнейших исследований для определения влияния этого многообещающего режима иммуносупрессии на долгосрочные сердечно-сосудистые исходы
Meucci, 2022 [46]	54	Аутологичные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	Двукратное еженедельное в/в на 6-й и 7-й неделе после трансплантации	Эверолимус, преднизолон, такролимус	Сочетание терапии МСК и отмены ингибиторов кальциневрина предотвращает прогрессирующее расширение и дисфункцию левого предсердия в первые 6 месяцев после трансплантации почки
Трансплантация печени						
Коротков, 2022 [47]	1	Аллогенные МСК жировой ткани	$2,0 \times 10^6$	Инфузия МСК на 392, 396, 400, 458-е сутки после трансплантации	Такролимус, микофенолата мофетил, мед-рол, сертикан	Показана эффективность МСК как альтернативного способа иммуносупрессивной терапии МСК, позволяющего минимизировать дозы такролимуса при развитии почечного повреждения на фоне хронического отторжения трансплантата печени без риска усугубления тяжести иммунологической дисфункции. Авторы отмечают необходимость проведения дальнейшего исследования по использованию МСК в отдаленном периоде после трансплантации
Vandermeulen, 2021 [48]	10	Аллогенные МСК костного мозга	$1,5-3,0 \times 10^6$	В/в на 3-и сутки после трансплантации ± 2 дня	Такролимус, микофенолата мофетил	Инфузия МСК не вызвала развития инфекций или злокачественных опухолей за 85 месяцев наблюдения за реципиентами печени. Явных преимуществ для выживаемости или функции трансплантата в группах, получавших и не получавших МСК, не выявлено. Авторы подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований для более глубокого понимания воздействия МСК на трансплантированные органы

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Mora, 2018 [49]	1	–	$1,0 \times 10^6$	Инфузия МСК на 35, 38, 42 и 47-й день после трансплантации	Базиликсимаб, микрофенолата мофетил, такролимус, эверолимус, метилпреднизолон, циклоспорин	МСК продемонстрировали потенциал в модуляции иммунного ответа у реципиентов печени на фоне реакции «трансплантат против хозяина», что может привести к улучшению результатов лечения и уменьшению побочных эффектов от традиционных иммуносупрессивных средств. Авторы рекомендуют проведение дополнительных исследований для более глубокого понимания механизмов действия МСК
Casiraghi, 2020 [50]	20	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	В/в на этапе премедикации	Такролимус, микрофенолата мофетил, метилпреднизолон, преднизон	Инфузия МСК безопасна и хорошо переносима реципиентами печени, не вызывает инфекций и злокачественных образований за 1 год наблюдения, способствует экспансии Tregs. Авторы отмечают необходимость проведения исследования с большими когортами пациентов для подтверждения результатов
Detry, 2017 [51]	20	Аллогенные МСК костного мозга	$1,5-3,0 \times 10^6$	В/в на 3-и сутки после трансплантации ± 2 дня	Такролимус, микрофенолата мофетил	У реципиентов печени после инфузии МСК не наблюдали серьезных побочных эффектов и отторжения трансплантата в отличие от контрольной группы. Также введение МСК позволило безопасно снизить дозы такролимуса
Zhang, 2016 [52]	82	Аллогенные МСК из человеческой пуповины	$1,0 \times 10^6$	В/в на 1, 2, 4, 8, 12 и 16-й неделях после установленного диагноза «ишемическая холангиопатия»	Не указывалась	У реципиентов печени, получавших лечение МСК, была снижена потребность в интервенционных методах терапии до 33,3% (64,3% в контрольной группе) и увеличилась выживаемость трансплантата на 1-й и 2-й год наблюдения
Трансплантация легких						
Erasmus, 2022 [53]	13	Аллогенные МСК костного мозга	$0,5-1,0 \times 10^6$	Однократное или повторное в/в	Циклоспорин, микрофенолата мофетил, такролимус, преднизолон, азатиоприн	Внутривенные инфузии МСК, полученных из костного мозга, хорошо переносятся реципиентами трансплантата легких с хроническим отторжением. Низкие дозы МСК, вероятно, замедляют прогрессирование обструктивного хронического синдрома аллотрансплантата легких у некоторых пациентов. Авторы отмечают необходимость проведения дополнительных исследований для оценки эффективности введения МСК

Примечание. В/в – внутривенное введение; МСК – мезенхимальные стромальные клетки; ИЛ-2 – интерлейкин-2; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки.

Note. В/в – intravenous infusion; МСК – mesenchymal stem cells; ИЛ-2 – interleukin-2; ГСК – hematopoietic stem cells.

Эти предварительные данные свидетельствуют о том, что введение МСК позволяет использовать более низкие дозы нефротоксичных ингибиторов кальциневрина после трансплантации почки.

Vanikar et al. описали клинический случай коинфузии МСК из жировой ткани донора и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), полученных из его костного мозга, предшествующей трансплантации почки от живого донора в условиях немиелоаблативного кондиционирования. Терапия позволила достичь трансплантационной толерантности со стабильной функцией почки при полном отсутствии иммуносупрессии в течение 6 месяцев через 3 года после трансплантации [41]. В дальнейшем проспективном открытом слепом рандомизированном исследовании с участием 285 пациентов авторы показали безопасность и эффективность для минимизации иммуносупрессии совместного введения аутологичных МСК из жировой ткани и ГСК из костного мозга в порталный кровоток перед трансплантацией почки в условиях немиелоаблативного кондиционирования [42].

В исследованиях Meucci et al. показано, что терапия аутологичными МСК костного мозга с полной отменой такролимуса представляется перспективным подходом у реципиентов почки, эффективным для предотвращения отторжения трансплантата и оказывающим потенциальное кардиопротекторное действие [45]. Сочетание терапии МСК и отмены ингибиторов кальциневрина предотвращает прогрессирующее расширение и дисфункцию левого предсердия в первые 6 месяцев после трансплантации почки [46].

Wei et al. в исследовании с участием 53 пациентов продемонстрировали эффективность и безопасность введения аллогенных МСК костного мозга реципиентам аллотрансплантата почки с хроническим активным антителоопосредованным отторжением. Отмечено отсутствие лихорадки, анафилаксии, флебита или венозного тромбоза, сердечно-сосудистых осложнений или злокачественных новообразований после введения МСК. Двухлетняя выживаемость аллотрансплантата у пациентов, получивших четыре дозы аллогенных МСК из костного мозга, была выше, чем у контрольной группы за тот же период (87,0% против 66,7%) [26].

Reinders et al. показали осуществимость, безопасность и системное иммуносупрессивное действие двукратного введения аутологичных МСК костного мозга реципиентам через 4 недели после трансплантации почки с признаками отторжения и/или увеличения интерстициального фиброза/атрофии канальцев [39].

Van et al. подтвердили безопасность применения 4 внутривенных введений аллогенных МСК костного мозга с частотой каждые 2 недели двум пациентам

с хроническим активным антителоопосредованным отторжением трансплантата почки [27]. При этом функция трансплантата ухудшилась в течение 6 месяцев после введения последней дозы МСК, что может свидетельствовать о краткосрочном эффекте МСК для случаев с продолжительным антителоопосредованным отторжением, устойчивым к другим типам терапии.

Večerić-Haler et al. описали отсутствие положительного эффекта после введения аутологичных МСК костного мозга у пациента с поздним антителоопосредованным отторжением почки (3 года после трансплантации). В течение 2 месяцев наблюдения у больного проявились тошнота, рвота, блефарит, диарея, асцит, спленомегалия, артериальная гипертензия, протеинурия и панцитопения; все симптомы исчезли после эксплантации поврежденной почки [25]. Описанный результат был показан на фоне парвовируса B19, занесенного с донорским органом, что указывает на необходимость определения критериев противопоказаний терапевтического применения МСК при антителоопосредованном отторжении почки.

Особый интерес вызывает клинический случай Dave et al. Пациенту с сахарным диабетом I типа и терминальной стадией почечной недостаточности было проведено введение аллогенных недифференцированных МСК жировой ткани, инсулин-продуцирующих клеток, дифференцированных из МСК жировой ткани, и гемопоэтических клеток костного мозга за 1 месяц до трансплантации почки от живого донора. В течение 13 месяцев наблюдали стабильную функцию почечного трансплантата без отторжения и ухудшения диабетического статуса, несмотря на прием ингибиторов кальциневрина и стероидов [40].

МСК при трансплантации печени

С.В. Коротков с соавторами в описании клинического случая демонстрируют возможность минимизации дозы такролимуса при развитии почечного повреждения на фоне хронического отторжения трансплантата печени без риска усугубления тяжести иммунологической дисфункции; ими была показана также необходимость проведения курса терапии из нескольких инфузий МСК для достижения необходимого иммунотолерантного фона реципиента [47].

Detry et al. также удалось безопасно снизить дозы такролимуса у реципиентов печени после инфузии аллогенных МСК из костного мозга без серьезных побочных эффектов и отторжения трансплантата в отличие от контрольной группы [51].

Mora et al. описали клинический случай успешного применения МСК в сочетании с циклоспорином и метилпреднизолоном для модуляции иммунного ответа у реципиента печени на фоне реакции «трансплантат против хозяина» [49]. Авторы отмечают

необходимость учета индивидуальных характеристик пациента, включая тяжесть заболевания, общие показатели здоровья и возможные сопутствующие заболевания, а также тщательного мониторинга на протяжении всего лечения, включая оценку функции печени, уровень инфекций и возможные осложнения, что позволит своевременно корректировать терапию.

Zhang et al. провели исследование с участием 82 пациентов с установленным диагнозом «ишемическая холангиопатия после трансплантации печени от посмертного донора» и показали, что введение МСК пуповины реципиентам печени не вызывает значительных побочных эффектов, оказывает положительное влияние на функцию печени (снижение уровней билирубина, γ -глутамилтрансферазы (γ GT) и щелочной фосфатазы (ALP) через 20 недель от начала лечения), снижает потребность в интервенционных вмешательствах (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, стентирование, чрескожная чреспеченочная холангиостомия) с 64,3% в контрольной группе до 33,3% в группе, получавшей МСК, увеличивает выживаемость трансплантата на 1-й и 2-й год наблюдения по сравнению с контрольной группой [52].

МСК при трансплантации легких

Erasmus et al. выявили, что введение аллогенных МСК из костного мозга может замедлить снижение функции трансплантата легких у реципиентов с хроническим отторжением [53].

Проведенный нами анализ показал, что в большинстве вошедших в обзор исследований ($n = 23$) применялись аутологичные или аллогенные МСК костного мозга, только в 5 – МСК жировой ткани и в 1 – МСК пуповины, в 2 работах источник клеток не указан. В 11 исследованиях использовали аутологичные МСК, в 18 – аллогенные. В одной работе Kaundal et al. проводили сравнение аутологичной и аллогенной инфузии МСК костного мозга за сутки до и на 30-е сутки после трансплантации почки от родственного донора. В исследовании не было выявлено дозозависимой токсичности в ответ на инфузию МСК из разных источников. Анализ результатов проточной цитометрии показал увеличение популяций регуляторных В-лимфоцитов и Treg, а также снижение эффекторных Т-лимфоцитов у пациентов с аутоинфузией МСК. В описанном исследовании получены предварительные данные, что МСК аутологичного происхождения могут быть более безопасным выбором с точки зрения снижения нежелательных иммунных реакций, в то время как МСК аллогенного происхождения могут вызывать специфические клеточные и гуморальные иммунные реакции против донорских антигенов [24].

Точное количество МСК для достижения оптимальной иммуносупрессии неизвестно, а выбор

дозы, используемой в исследованиях, является в большей степени эмпирическим и требует дополнительного изучения. Наиболее часто используемой дозировкой МСК является $1,0\text{--}2,0 \times 10^6$ клеток на килограмм массы тела. В некоторых исследованиях количество клеток для одной инфузии составило $5,0 \times 10^6$ клеток/кг. Интересным является исследование Mudrabettu et al., в котором первым двум пациентам вводили более низкую дозу МСК ($0,21 \times 10^6$ клеток/кг), а затем увеличили ее до уровня, сопоставимого с другими исследованиями. В результате у реципиентов происходило увеличение популяции Treg и снижение пролиферации Т-клеток вне зависимости от вводимой дозы клеток [31].

Определение оптимального времени введения МСК реципиенту является одним из ключевых моментов для успешной терапии МСК. Так, при проведении пилотного исследования с участием двух реципиентов почки от родственного донора Perico et al. выявили целесообразность проводить инфузию аутологичных МСК костного мозга до трансплантации [36]. В дальнейшем исследовании авторы показали, что однократная предтрансплантационная инфузия МСК реципиентам не оказывает отрицательного влияния на трансплантат почки, при этом поддерживает терапевтическое иммуномодулирующее действие, и отметили связь экспансии Treg с индукционной терапией базиликсимабом [32]. В долгосрочном исследовании на большей выборке пациентов Perico et al. сообщили о достижении стабильной функции почечного трансплантата в течение 5–7 лет после однократной инфузии аутологичных МСК костного мозга и при минимизации поддерживающей иммуносупрессивной терапии. А также показали, что инфузия МСК не вызывает повышения восприимчивости к инфекциям и развития опухолей в долгосрочной перспективе [30]. Основные результаты проведенного нами исследования суммированы в таблице.

На рис. 2 представлены результаты общего скрининга научных публикаций, освещающих применение МСК при трансплантации органов и полученных в результате первичного поиска после исключения из анализа работ, изучающих влияние кондиционированных сред/везикул/экзосом, которые не рассматривались в качестве предмета исследования в данной работе.

Из рис. 2 видно, что доля доклинических испытаний, проведенных в условиях *in vitro* и *in vivo*, на данный момент превышает количество клинических исследований более чем в 2 раза в соответствии с поиском в Medline/PubMed и более чем в 1,5 раза в соответствии с поиском в eLIBRARY. Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие описанных клинических случаев применения МСК при пересадке сердца, было обнаружено около 20 статей, посвященных данному вопросу. Полученный результат

свидетельствует о развитии в настоящее время нового направления, которое постепенно внедряется в клиническую практику. Представленные обзоры литературы и комментарии, имеющиеся в структуре поиска, подтверждают высокий интерес к развитию этого раздела клинической науки.

На первый взгляд, удивительным выглядит отсутствие публикаций, освещающих использование МСК при трансплантации поджелудочной железы, но данный факт можно связать с тем, что были получены положительные результаты при совместной трансплантации МСК и островков Лангерганса как альтернативы трансплантации поджелудочной железы [54–56]. Пересадка аллогенных островков является альтернативным подходом для лечения пациентов с диагнозом «сахарный диабет I типа» более пяти лет в возрасте от 18 до 65 лет с повторяющимися тяжелыми гипогликемическими приступами и/или гликемической лабильностью, отсутствием у них чувствительности к состоянию гипогликемии и неопределяемым уровнем С-пептида [57–61].

Таким образом, в проанализированных публикациях установлена безопасность и терапевтическая эффективность использования МСК при трансплантации почки, печени и легких. Показано, что МСК обладают регуляторным потенциалом и могут быть применены в качестве средства терапии реакции отторжения и индукции толерантности, т. к. подавляют аллореактивность до и после трансплантации; МСК могут быть также пригодны для профилактического применения до или во время трансплантации, а также

для терапии реакции отторжения после трансплантации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

МСК доказали свою безопасность и эффективность в лечении ряда заболеваний, включая расстройства нервной системы и мозга, цирроз печени, легочные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания; их используют также при аутоиммунных заболеваниях, для заживления ран, в пластической хирургии и др., что подтверждено большим объемом доклинических и клинических испытаний [17, 19, 62–67]. Количество публикаций, посвященных применению МСК для лечения пациентов, увеличивается, так, на 2022 год, по данным литературы, зарегистрировано 1426 клинических исследований, что в четыре раза больше, чем в 2013 году [68]. Накопленные данные выявили ряд потенциальных механизмов, которые объясняют терапевтические эффекты МСК и интерес к ним.

МСК являются мультипотентными клетками, способными дифференцироваться в различные типы клеток, включая остеобласты (костная ткань), хондроциты (хрящевая ткань) и адипоциты (жировая ткань). В ответ на сигналы повреждения тканей и выброс провоспалительных цитокинов МСК выделяют факторы, включая хемокины и цитокины, которые активируют процессы регенерации: антиапоптотические (STC-1, ECVs) и антифибротические факторы (bFGF, HGF) способствуют ограничению

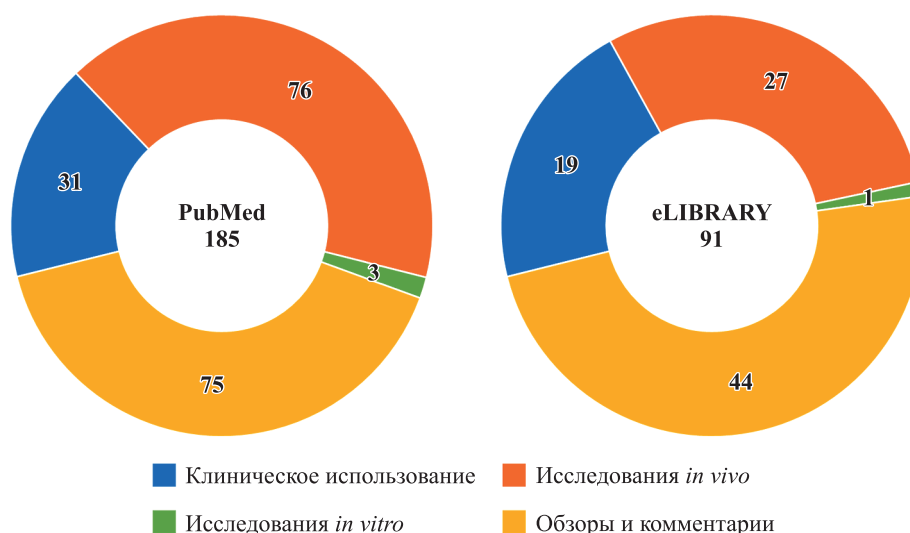


Рис. 2. Результаты скрининга научных публикаций, освещающих применение МСК при трансплантации органов в электронных базах данных Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>)

Fig. 2. Results of screening of scholarly publications covering the use of mesenchymal stems cells in organ transplantation in the electronic databases Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) and eLIBRARY/Russian Science Citation Index (<https://www.elibrary.ru>)

степени повреждения и улучшают заживление тканей; активирующиеся тканевые предшественники (TIMP-1, TIMP-2, TSP2 и ECVs) и секреция факторов роста (TGF- β , VEGF, IGF1, HGF, KGF) стимулируют клетки к пролиферации и дифференцировке; хемоаттрактанты рекрутируют эндогенные предшественники к месту повреждения; локально модулируется иммунный ответ (PGE2, TSG-6, ECVs), избирательно ингибирующий пролиферацию иммунных клеток (рис. 3) [9, 69–71].

Источниками МСК являются различные ткани человека: костный мозг, жировая ткань, дерма, скелетные мышцы, синовиальные оболочки, подкожные вены, пульпа зуба, Вартонов студень пуповины, амниотическая жидкость, легкие и печень [8, 72]. Из-за разнообразия источников МСК Международным обществом клеточной терапии были предложены минимальные требования для определения МСК [6]: МСК должны быть способны к адгезии на пластике при культивировании в стандартных условиях; МСК должны экспрессировать CD105, CD73 и CD90 и не экспрессировать поверхностные молекулы CD45, CD34, CD14 или CD11b, CD79a или CD19 и HLA DR; МСК должны дифференцироваться в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro*.

Перед клиническим использованием МСК необходимо провести этап экспансии *in vitro* для получения

достаточного количества клеток. Однако длительное культивирование может влиять на характеристики и функциональность МСК, включая фенотип, дифференцировочный потенциал и геномную стабильность, и должно контролироваться для повышения терапевтической безопасности и эффективности [73–75].

Описано, что МСК обладают иммунорегуляторными свойствами, подавляя пролиферацию, дифференцировку, созревание и функционирование иммунных клеток [76–78]. Показана способность МСК индуцировать активность Treg и регуляторных В-лимфоцитов, что, в свою очередь, направлено на подавление эффекторных реакций и ответа иммунных клеток памяти [79]. Кроме того, МСК способны ингибировать образование и созревание дендритных клеток (ДК), что снижает их способность активировать Т-лимфоциты [80]. МСК индуцируют толерогенные ДК, которые продуцируют интерлейкин-10 и обуславливают экспансию Treg [81]. МСК также могут изменять фенотип макрофагов с провоспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2 [82]. Также было показано, что МСК подавляют опосредованную IL-2 пролиферацию и цитотоксическую активность естественных киллеров (NK) [83]. МСК также экспрессируют большое количество хемокинов, что приводит к хемотаксису

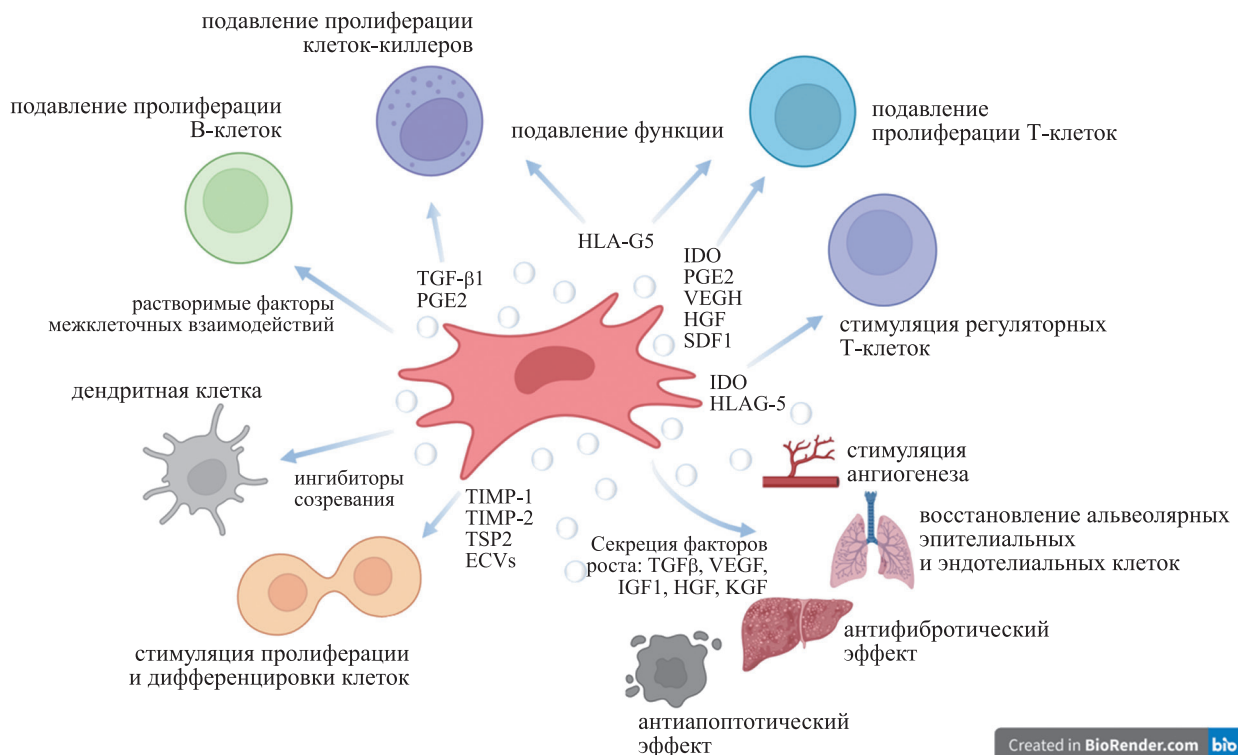


Рис. 3. Биологические свойства и эффекты мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Рисунок создан на основе анализа собранной базы данных с помощью программы BioRender.com

Fig. 3. Biological properties and effects of mesenchymal stem cells (MSCs). The figure was created using the BioRender.com program based on analysis of the collected database

иммунных клеток в непосредственной близости от МСК. Далее МСК секретируют иммуносупрессивные факторы, которые действуют на мигрирующие иммунные клетки [84]. МСК секретируют ряд противовоспалительных факторов, а именно трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор роста гепатоцитов (HGF), оксид азота, гемоксигеназа-1, индолеамин-2,3-диоксигеназа, и экспрессируют ингибирующие костимулирующие молекулы, такие как TRAIL и PD-L1 [85]. Особую важность представляет активация с помощью МСК паракринных сигнальных путей в организме, так как изолированные МСК сохраняют жизнеспособность в организме реципиента короткий период времени [86]. Как показало недавнее исследование, апоптотическая гибель МСК является ключевым этапом активации механизмов иммуносупрессии при введении МСК [87].

МСК также обладают низкой иммуногенностью, что позволяет использовать клетки аллогенного происхождения. Данная особенность МСК связана с низкой экспрессией молекул МНС I класса и отсутствием МНС II класса, а также костимулирующих молекул B7-1, B7-2, CD80, CD40, CD40L и лиганда Fas на поверхности [88, 89].

В связи с перечисленными свойствами МСК их применение вызывает интерес трансплантологов в качестве средства для разработки нового терапевтического подхода, способного повысить эффективность лечения реципиентов солидных органов: МСК оказывают иммуномодулирующее действие, они способны стимулировать регенерацию трансплантата за счет секреции экзосом, микровезикул и растворимых факторов, таких как факторы роста, цитокины и хемокины. Получены убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что МСК обладают потенциальной способностью смягчать тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения различных органов, включая сердце, почки, печень, мозг и легкие [90–95].

Необходимо отметить, что существует ряд важных нерешенных вопросов, которые затрудняют использование МСК в клинической практике при трансплантации органов. Например, как видно из таблицы, в клинике применялись МСК из нескольких источников. Однако в ряде исследований показано различие свойств МСК в зависимости от их исходной локализации [96]. Гетерогенность свойств МСК от разных доноров, несомненно, является неизученной проблемой для клинического применения [97]. Терапевтическую ценность МСК также определяет возраст донора. Так, МСК, полученные от пожилых доноров, имеют низкий пролиферативный потенциал [98]. Не менее важным вопросом для поддержания качества МСК является стандартизация протоколов изоляции и экспансии *in vitro* [99]. В представленных исследованиях описано множество вариантов

количества МСК, используемых для инфузии, доз и временных точек введения клеток, что также требует стандартизации. В связи с этим особое внимание должно быть уделено решению перечисленных проблем, явно влияющих на терапевтическую эффективность терапии МСК.

Пациенты, перенесшие трансплантацию солидных органов, обычно получают комбинацию иммуносупрессивных препаратов (ИСП), таких как ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды и блокаторы пролиферативного сигнала (mTOR-ингибиторы) [100–102]. Как описано выше, МСК также обладают некоторым иммуносупрессивным действием. Кроме того, МСК могут ослаблять негативное воздействие ИСП на иммунную систему [103]. В связи с этим в различных клинических исследованиях для улучшения исхода трансплантации использовали МСК в качестве дополнения к ИСП. Тем не менее малоизученным является взаимодействие МСК с ИСП, что, безусловно, является важным вопросом для определения терапевтически эффективных схем лечения. Например, Eggenhofer et al. показали на мышах, что комбинации циклоспорина, эверолимуса и микофенолата мофетила с МСК по-разному влияют на продолжительность функционирования трансплантата сердца [104].

Технологии аппаратной перфузии открыли новую эру в трансплантации органов [105–108]. Поддержание органа в условиях, приближенных к физиологическим, не только создает уникальную возможность продлить сроки сохранения, но и позволяет лучше оценить функцию органа [109]. Возможность добавления лекарств или клеток в перфузионный раствор может позволить индуцировать направленную регенерацию ишемизированного органа. Эти возможности указывают на целесообразность использования для восстановления органов с ишемически-реперфузионными повреждениями технологий регенеративной медицины, а именно МСК, чей терапевтический эффект связан со стимуляцией тканевого метаболизма, пролиферации клеток, а также опосредован иммуномодулирующей, антиапоптотической и антифиброзной активностью. Несколько исследований показали многообещающие результаты в отношении оправданности введения МСК во время аппаратной перфузии почек, печени и легких [110–112]. Вероятно, в дальнейшем при получении большего количества доказательств эффективности применения МСК в данном направлении будут установлены критерии выбора дозирования МСК и времени машинной перфузии органов *ex vivo* в зависимости от типа органа, его размеров и степени повреждения [113].

Прогресс в области применения МСК в трансплантологии может быть в дальнейшем связан с их предварительной активацией. Среди подобных подходов можно выделить активацию путем аутофагии

МСК [114]. Аутофагия регулирует стволовость, жизнеспособность, дифференцировочный потенциал, иммуномодулирующие и проангиогенные свойства МСК. Модуляция аутофагии в МСК перед их введением представляет собой потенциально новый подход, который мог бы повысить эффективность МСК при использовании в качестве дополнительной терапии при трансплантации органов. Разработка способа активации МСК путем модуляции аутофагии будет способствовать пролонгированию жизнеспособности в постимплантационном периоде и увеличению продукции в окружающую среду многочисленных регуляторных и ростовых стимулирующих факторов, экзосом, микровезикул, липопротеидов, микроРНК, которые существенно усиливают и ускоряют восстановительные процессы в поврежденных органах, стимулируют ангиогенез и предотвращают апоптоз клеток, воспаление и формирование фиброза [115–117]. Еще одним из способов активации МСК является применение скаффолдов (носителей, матриц). Скаффолды, являясь биомиметиками внеклеточного матрикса, позволяют пролонгировать жизнеспособность и функциональную эффективность клеток, создавая для них условия оптимального микроокружения [118].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа публикаций в электронных базах данных можно заключить, что применение МСК является перспективным направлением для улучшения состояния реципиентов почки, печени и легких, а также повышения качества трансплантатов. Исследователи применяют разные источники МСК, также в опубликованных работах различаются режимы дозирования и иммуносупрессивной терапии. Однако ограниченное количество клинических испытаний затрудняет определение терапевтически эффективных схем лечения, что указывает на необходимость накопления большего объема эмпирических данных.

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 Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
2. Готье СВ, Хомяков СМ. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (3): 11–24. Gautier SV, Khomyakov SM. Assessment of requirement of the population in the organ transplantation, the donor resource and planning of the effective network of the medical organizations (the centers of transplantation). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (3): 11–24. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2013-3-11-24.
3. 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; 35 (2): 100585. doi: 10.1016/j.trre.2020.100585. PMID: 33071161.
4. Галеев ШР, Готье СВ. Риски и пути профилактики нарушения функции почек при проведении медикаментозной иммуносупрессии у реципиентов солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (4): 24–38. Galeev ShR, Gautier SV. Risks and ways of preventing kidney dysfunction in drug-induced immunosuppression in solid organ recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (4): 24–38. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-4-24-38.
5. Parlakpınar H, Gunata M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021; 43 (6): 651–665. doi: 10.1080/08923973.2021.1966033. PMID: 34415233.
6. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8 (4): 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905. PMID: 16923606.
7. Wu X, Jiang J, Gu Z, Zhang J, Chen Y, Liu X. Mesenchymal stromal cell therapies: immunomodulatory properties and clinical progress. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11 (1): 345. doi: 10.1186/s13287-020-01855-9. PMID: 32771052.
8. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med*. 2019; 4: 22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6. PMID: 31815001.
9. Han Y, Yang J, Fang J, Zhou Y, Candi E, Wang J et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 92. doi: 10.1038/s41392-022-00932-0. PMID: 35314676.
10. Guo Y, Yu Y, Hu S, Chen Y, Shen Z. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. *Cell Death Dis*. 2020; 11 (5): 349. doi: 10.1038/s41419-020-2542-9. PMID: 32393744.
11. Poomani MS, Mariappan I, Perumal R, Regurajan R, Muthan K, Subramanian V. Mesenchymal stem cell

- (MSCs) therapy for ischemic heart disease: a promising frontier. *Glob Heart*. 2022; 17 (1): 19. doi: 10.5334/gh.1098. PMID: 35342702.
12. Li K, Li X, Shi G, Lei X, Huang Y, Bai L et al. Effectiveness and mechanisms of adipose-derived stem cell therapy in animal models of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*. 2021; 10: 14. doi: 10.1186/s40035-021-00238-1. PMID: 33926570.
 13. Carstens M, Haq I, Martinez-Cerrato J, Dos-Anjos S, Bertram K, Correa D. Sustained clinical improvement of Parkinson's disease in two patients with facially-transplanted adipose-derived stromal vascular fraction cells. *J Clin Neurosci*. 2020; 81: 47–51. doi: 10.1016/j.jocn.2020.09.001. PMID: 33222965.
 14. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Pain C, Baildam EM et al. Mesenchymal stem cells in the pathogenesis and therapy of autoimmune and autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (22): 16040. doi: 10.3390/ijms242216040. PMID: 38003230.
 15. Jasim SA, Yumashev AV, Abdelbasset WK, Margiana R, Markov A, Suksatan W et al. Shining the light on clinical application of mesenchymal stem cell therapy in autoimmune diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13 (1): 101. doi: 10.1186/s13287-022-02782-7. PMID: 35255979.
 16. Cruz FF, Rocco PRM. The potential of mesenchymal stem cell therapy for chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2020; 14 (1): 31–39. doi: 10.1080/17476348.2020.1679628. PMID: 31608724.
 17. Han HT, Jin WL, Li X. Mesenchymal stem cells-based therapy in liver diseases. *Mol Biomed*. 2022; 3 (1): 23. doi: 10.1186/s43556-022-00088-x. PMID: 35895169.
 18. Chen F, Chen N, Xia C, Wang H, Shao L, Zhou C et al. Mesenchymal stem cell therapy in kidney diseases: potential and challenges. *Cell Transplant*. 2023; 32: 9636897231164251. doi: 10.1177/09636897231164251. PMID: 37013255.
 19. Deng Z, Luo F, Lin Y, Luo J, Ke D, Song C et al. Research trends of mesenchymal stem cells application in orthopedics: a bibliometric analysis of the past 2 decades. *Front Public Health*. 2022; 10: 1021818. doi: 10.3389/fpubh.2022.1021818. PMID: 36225768.
 20. Guo BC, Wu KH, Chen CY, Lin WY, Chang YJ, Lee TA et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (19): 14800. doi: 10.3390/ijms241914800. PMID: 37834246.
 21. Li J, Peng Q, Yang R, Li K, Zhu P, Zhu Y et al. Application of mesenchymal stem cells during machine perfusion: an emerging novel strategy for organ preservation. *Front Immunol*. 2021; 12: 713920. doi: 10.3389/fimmu.2021.713920. PMID: 35024039.
 22. Deo D, Marchioni M, Rao P. Mesenchymal stem/stromal cells in organ transplantation. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (4): 791. doi: 10.3390/pharmaceutics14040791. PMID: 35456625.
 23. Bezstarosti S, Meziyeh S, Reinders MEJ, Voogt-Bakker K, Groeneweg KE, Roelen DL et al. HLA-DQ eplet mismatch load may identify kidney transplant patients eligible for tacrolimus withdrawal without donor-specific antibody formation after mesenchymal stromal cell therapy. *HLA*. 2023; 102 (1): 3–12. doi: 10.1111/tan.15008. PMID: 36841928.
 24. Kaundal U, Ramachandran R, Arora A, Kenwar DB, Sharma RR, Nada R et al. Mesenchymal stromal cells mediate clinically unpromising but favourable immune responses in kidney transplant patients. *Stem Cells Int*. 2022; 2022: 2154544. doi: 10.1155/2022/2154544. PMID: 35211176.
 25. Večerić-Haler Ž, Kojc N, Sever M, Zver S, Švajger U, Požnenel P et al. Case report: capillary leak syndrome with kidney transplant failure following autologous mesenchymal stem cell therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 708744. doi: 10.3389/fmed.2021.708744. PMID: 34368198.
 26. Wei Y, Chen X, Zhang H, Su Q, Peng Y, Fu Q et al. Efficacy and safety of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation- a single-arm, two-dosing-regimen, phase I/II study. *Front Immunol*. 2021; 12: 662441. doi: 10.3389/fimmu.2021.662441. PMID: 34248942.
 27. Ban TH, Lee S, Kim HD, Ko EJ, Kim BM, Kim KW et al. Clinical trial of allogeneic mesenchymal stem cell therapy for chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients unresponsive to Rituximab and intravenous immunoglobulin. *Stem Cells Int*. 2021; 2021: 6672644. doi: 10.1155/2021/6672644. PMID: 33628269.
 28. Casiraghi F, Perico N, Gotti E, Todeschini M, Mister M, Cortinovis M et al. Kidney transplant tolerance associated with remote autologous mesenchymal stromal cell administration. *Stem Cells Transl Med*. 2020; 9 (4): 427–432. doi: 10.1002/sctm.19-0185. PMID: 31872574.
 29. Erpicum P, Weekers L, Detry O, Bonvoisin C, Delbouille MH, Grégoire C et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I–II, open-label, clinical study. *Kidney Int*. 2019; 95 (3): 693–707. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.046. PMID: 30528263.
 30. Perico N, Casiraghi F, Todeschini M, Cortinovis M, Gotti E, Portalupi V et al. Long-term clinical and immunological profile of kidney transplant patients given mesenchymal stromal cell immunotherapy. *Front Immunol*. 2018; 9: 1359. doi: 10.3389/fimmu.2018.01359. PMID: 29963053.
 31. Mudrabettu C, Kumar V, Rakha A, Yadav AK, Ramachandran R, Kanwar DB et al. Safety and efficacy of autologous mesenchymal stromal cells transplantation in patients undergoing living donor kidney transplantation: a pilot study. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 20 (1): 25–33. doi: 10.1111/nep.12338. PMID: 25230334.
 32. Perico N, Casiraghi F, Gotti E, Inrona M, Todeschini M, Cavinato RA et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transpl Int*. 2013; 26 (9): 867–878. doi: 10.1111/tri.12132. PMID: 23738760.
 33. Lee H, Park JB, Lee S, Baek S, Kim H, Kim SJ. Intra-osseous injection of donor mesenchymal stem cell (MSC) into the bone marrow in living donor kidney transplan-

- tation; a pilot study. *J Transl Med.* 2013; 11: 96. doi: 10.1186/1479-5876-11-96. PMID: 23578110.
34. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307 (11): 1169–1177. doi: 10.1001/jama.2012.316. PMID: 22436957.
 35. Saadi G, Fadel F, El Ansary M, El-Hamid SA. Mesenchymal stem cell transfusion for desensitization of positive lymphocyte cross-match before kidney transplantation: outcome of 3 cases. *Cell Prolif.* 2013; 46 (2): 121–126. doi: 10.1111/cpr.12012. PMID: 23510466.
 36. Perico N, Casiraghi F, Inrona M, Gotti E, Todeschini M, Cavinato RA et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (2): 412–422. doi: 10.2215/CJN.04950610. PMID: 20930086.
 37. Vanikar AV, Trivedi HL, Feroze A, Kanodia KV, Dave SD, Shah PR. Effect of co-transplantation of mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells as compared to hematopoietic stem cell transplantation alone in renal transplantation to achieve donor hypo-responsiveness. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43 (1): 225–232. doi: 10.1007/s11255-009-9659-1. PMID: 20084457.
 38. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W et al. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study [published correction appears in Transplantation. 2014 Mar 27; 97 (6): e37. Pan, Guanghui [added]]. *Transplantation.* 2013; 95 (1): 161–168. doi: 10.1097/TP.0b013e3182754c53. PMID: 23263506.
 39. Reinders ME, de Fijter JW, Roelofs H, Bajema IM, de Vries DK, Schaapherder AF et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl Med.* 2013; 2 (2): 107–111. doi: 10.5966/sctm.2012-0114. PMID: 23349326.
 40. Dave SD, Vanikar AV, Trivedi HL. Co-infusion of adipose tissue derived mesenchymal stem cell-differentiated insulin-making cells and haematopoietic cells with renal transplantation: a novel therapy for type 1 diabetes mellitus with end-stage renal disease. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013009901. doi: 10.1136/bcr-2013-009901. PMID: 23709153.
 41. Vanikar AV, Trivedi HL, Gopal SC, Kumar A, Dave SD. Pre-transplant co-infusion of donor-adipose tissue derived mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells may help in achieving tolerance in living donor renal transplantation. *Ren Fail.* 2014; 36 (3): 457–460. doi: 10.3109/0886022X.2013.868295. PMID: 24344734.
 42. Vanikar AV, Trivedi HL, Kumar A, Gopal SC, Patel HV, Gumber MR et al. Co-infusion of donor adipose tissue-derived mesenchymal and hematopoietic stem cells helps safe minimization of immunosuppression in renal transplantation – single center experience. *Ren Fail.* 2014; 36 (9): 1376–1384. doi: 10.3109/0886022X.2014.950931. PMID: 25246338.
 43. Pan GH, Chen Z, Xu L, Zhu JH, Xiang P, Ma JJ et al. Low-dose tacrolimus combined with donor-derived mesenchymal stem cells after renal transplantation: a prospective, non-randomized study. *Oncotarget.* 2016; 7 (11): 12089–12101. doi: 10.18632/oncotarget.7725. PMID: 26933811.
 44. Dreyer GJ, Groeneweg KE, Heidt S, Roelen DL, van Pel M, Roelofs H et al. Human leukocyte antigen selected allogeneic mesenchymal stromal cell therapy in renal transplantation: The Neptune study, a phase I single-center study. *Am J Transplant.* 2020; 20 (10): 2905–2915. doi: 10.1111/ajt.15910. PMID: 32277568.
 45. Meucci MC, Reinders MEJ, Groeneweg KE, Bezstarosti S, Ajmone Marsan N, Bax JJ et al. Cardiovascular effects of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy with early tacrolimus withdrawal in renal transplant recipients: an analysis of the randomized TRITON study. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (24): e023300. doi: 10.1161/JAHA.121.023300. PMID: 34913362.
 46. Meucci MC, Reinders MEJ, Groeneweg KE, Bezstarosti S, Marsan NA, Bax JJ et al. Left atrial structural and functional response in kidney transplant recipients treated with mesenchymal stromal cell therapy and early tacrolimus withdrawal. *J Am Soc Echocardiogr.* 2023; 36 (2): 172–179. doi: 10.1016/j.echo.2022.10.022. PMID: 36347387.
 47. Коротков СВ, Лебедь ОА, Смольникова ВВ, Пикирения ИИ, Щерба АЕ, Кривенко СИ, Руммо ОО. Применение мезенхимальных стволовых клеток для лечения дисфункции трансплантата печени, вызванной хроническим отторжением. Клинический случай. *Хирургия. Восточная Европа.* 2022; 11 (2): 271–285. Korotkov SV, Lebed' OA, Smolnikova VV, Pikirenya II, Shcherba AE, Krivenko SI, Rummo OO. Application of mesenchymal stem cells for the treatment of liver graft dysfunction caused by chronic rejection. Case report. *Surgery. Eastern Europe.* 2022; 11 (2): 271–285. [In Russ, English abstract]. doi: 10.34883/PI.2022.11.2.010.
 48. Vandermeulen M, Mohamed-Wais M, Erpicum P, Delbouille MH, Lechanteur C, Briquet A et al. Infusion of allogeneic mesenchymal stromal cells after liver transplantation: a 5-year follow-up. *Liver Transpl.* 2022; 28 (4): 636–646. doi: 10.1002/lt.26323. PMID: 34605167.
 49. Mora L, Alegre F, Rifón JJ, Martí P, Herrero JI. Treatment of graft-versus-host disease with mesenchymal cells as a complication of a liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 110 (11): 734–736. doi: 10.17235/reed.2018.5672/2018. PMID: 30284904.
 50. Casiraghi F, Perico N, Podestà MA, Todeschini M, Zambelli M, Colledan M et al. Third-party bone marrow-derived mesenchymal stromal cell infusion before liver transplantation: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2021; 21 (8): 2795–2809. doi: 10.1111/ajt.16468. PMID: 33370477.
 51. Detry O, Vandermeulen M, Delbouille MH, Somja J, Bletard N, Briquet A et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I–II, open-label, clinical study. *J Hepatol.* 2017; 67

- (1): 47–55. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.001. PMID: 28284916.
52. Zhang YC, Liu W, Fu BS, Wang GY, Li HB, Yi HM et al. Therapeutic potentials of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for ischemic-type biliary lesions following liver transplantation. *Cytotherapy*. 2017; 19 (2): 194–199. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.11.005. PMID: 27964826.
 53. Erasmus DB, Durand N, Alvarez FA, Narula T, Hodge DO, Zubair AC. Feasibility and safety of low-dose mesenchymal stem cell infusion in lung transplant recipients. *Stem Cells Transl Med*. 2022; 11 (9): 891–899. doi: 10.1093/stcltm/szac051. PMID: 35881142.
 54. Mei L, Yuwei Y, Weiping L, Zhiran X, Bingzheng F, Jibing C et al. Strategy for clinical setting of co-transplantation of mesenchymal stem cells and pancreatic islets. *Cell Transplantation*. 2024; 33: 9636897241259433. doi: 10.1177/09636897241259433. PMID: 38877672.
 55. Koehler N, Buhler L, Egger B, Gonelle-Gispert C. Multipotent mesenchymal stromal cells interact and support islet of Langerhans viability and function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 822191. doi: 10.3389/fendo.2022.822191. PMID: 35222280.
 56. Barachini S, Biso L, Kolachalam S, Petrini I, Maggio R, Scarselli M et al. Mesenchymal stem cell in pancreatic islet transplantation. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1426. doi: 10.3390/biomedicines11051426. PMID: 37239097.
 57. Gruessner AC. A Decade of Pancreas Transplantation – A Registry Report. *Uro*. 2023; 3 (2): 132–150. doi: 10.3390/uro3020015.
 58. Piemonti L. Islet transplantation. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2020.
 59. Amer LD, Mahoney MJ, Bryant SJ. Tissue engineering approaches to cell-based type 1 diabetes therapy. *Tissue engineering*. 2014; 20 (5): 455–467. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0462. PMID: 24417705.
 60. Sevastianov VI, Baranova NV, Kirsanova LA, Ponomareva AS, Basok YB, Nemets EA, Gautier SV. Comparative analysis of the influence of extracellular matrix biomimetics on the viability and insulin-producing function of isolated pancreatic islets. *J Gene Eng Bio Res*. 2021; 3 (2): 17–25.
 61. Maffi P, Secchi A. Islet transplantation alone versus solitary pancreas transplantation: an outcome-driven choice? *Curr Diab Rep*. 2019; 19 (5): 26. doi: 10.1007/s11892-019-1145-2. PMID: 31025188.
 62. Chen L, Qu J, Kalyani FS, Zhang Q, Fan L, Fang Y et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci*. 2022; 79 (3): 142. doi: 10.1007/s00018-021-04096-y. PMID: 35187617.
 63. Borow KM, Yaroshinsky A, Greenberg B, Perin EC. Phase 3 DREAM-HF trial of mesenchymal precursor cells in chronic heart failure. *Circ Res*. 2019; 125 (3): 265–281. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314951. PMID: 31318648.
 64. Rodríguez-Fuentes DE, Fernández-Garza LE, Samia-Meza JA, Barrera-Barrera SA, Caplan AI, Barrera-Saldaña HA. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review. *Arch Med Res*. 2021; 52 (1): 93–101. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.006. PMID: 32977984.
 65. Bonaventura G, Munafò A, Bellanca CM, La Cognata V, Iemmolo R, Attaguile GA et al. Stem cells: innovative therapeutic options for neurodegenerative diseases? *Cells*. 2021; 10 (8): 1992. doi: 10.3390/cells10081992. PMID: 34440761.
 66. Sevastianov VI, Basok YB, Grigoriev AM, Nemets EA, Kirillova AD, Kirsanova LA et al. Decellularization of cartilage microparticles: Effects of temperature, supercritical carbon dioxide and ultrasound on biochemical, mechanical, and biological properties. *J Biomed Mater Res A*. 2023; 111 (4): 543–555. doi: 10.1002/jbm.a.37474. PMID: 36478378.
 67. Guillamat-Prats R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. *Cells*. 2021; 10 (7): 1729. doi: 10.3390/cells10071729. PMID: 34359898.
 68. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 272. doi: 10.1038/s41392-022-01134-4. PMID: 35933430.
 69. Liu J, Gao J, Liang Z, Gao C, Niu Q, Wu F et al. Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13 (1): 429. doi: 10.1186/s13287-022-02985-y. PMID: 35987711.
 70. Almeida-Porada G, Atala AJ, Porada CD. Therapeutic mesenchymal stromal cells for immunotherapy and for gene and drug delivery. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020; 16: 204–224. doi: 10.1016/j.omtm.2020.01.005. PMID: 32071924.
 71. Trigo CM, Rodrigues JS, Camões SP, Solá S, Miranda JP. Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: where do we stand? *J Adv Res*. 2024; S2090-1232(24)00181-4. doi: 10.1016/j.jare.2024.05.004. PMID: 38729561.
 72. Berebichez-Fridman R, Montero-Olvera PR. Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells: state-of-the-art review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018; 18 (3): e264–e277. doi: 10.18295/squmj.2018.18.03.002. PMID: 30607265.
 73. Yang YK, Ogando CR, Wang See C, Chang TY, Barabino GA. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging *in vitro*. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9 (1): 131. doi: 10.1186/s13287-018-0876-3. PMID: 29751774.
 74. Егорова ВА, Пономарева АС, Богданова НБ, Абрамов ВЮ, Севастьянов ВИ. Характеристика фенотипа мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани человека методом проточной цитометрии. *Технологии живых систем*. 2009; 6 (5): 40–46. Egorova VA, Ponomareva AS, Bogdanova NB, Abramov VJu, Sevastianov VI. Harakteristika fenotipa mezenhimal'nyh stvolovyh kletok iz zhirovoj tkani cheloveka metodom protochnoj citometrii. *Tehnologii zhivyyh sistem*. 2009; 6 (5): 40–46. [In Russ].
 75. Hladik D, Höfig I, Oestreicher U, Beckers J, Matjanovski M, Bao X et al. Long-term culture of mesenchymal stem cells impairs ATM-dependent recognition of DNA breaks and increases genetic instability. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10 (1): 218. doi: 10.1186/s13287-019-1334-6. PMID: 31358047.

76. Deng W, Han Q, Liao L, You S, Deng H, Zhao RC. Effects of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells on T and B lymphocytes from BXSB mice. *DNA Cell Biol.* 2005; 24 (7): 458–463. doi: 10.1089/dna.2005.24.458. PMID: 16008514.
77. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005; 105 (4): 1815–1822. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559. PMID: 15494428.
78. Rasmusson I, Ringden O, Sundberg B, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms. *Exp Cell Res.* 2005; 305 (1): 33–41. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.12.013. PMID: 15777785.
79. Ma OK, Chan KH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: interplay between mesenchymal stem cells and regulatory lymphocytes. *World J Stem Cells.* 2016; 8 (9): 268–278. doi: 10.4252/wjsc.v8.i9.268. PMID: 27679683.
80. Zhao Z-G, Xu W, Sun L, You Y, Li F, Li Q-B et al. Immunomodulatory function of regulatory dendritic cells induced by mesenchymal stem cells. *Immunol Invest.* 2012; 41 (2): 183–198. doi: 10.3109/08820139.2011.607877. PMID: 21936678.
81. Rutz S, Janke M, Kassner N, Hohnstein T, Krueger M, Scheffold A. Notch regulates IL-10 production by T helper 1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105 (9): 3497–3502. doi: 10.1073/pnas.0712102105. PMID: 18292228.
82. Cho D-I, Kim MR, Jeong H-Y, Jeong HC, Jeong MH, Yoon SH et al. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages. *Exp Mol Med.* 2014; 46 (1): e70. doi: 10.1038/emm.2013.135. PMID: 24406319.
83. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevas CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells.* 2006; 24 (1): 74–85. doi: 10.1634/stemcells.2004-0359. PMID: 16099998.
84. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell.* 2008; 2 (2): 141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014. PMID: 18371435.
85. Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, Mourdjeva M, Oreshkova T, Belemezova K et al. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014; 6 (5): 552–570. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.552. PMID: 25426252.
86. Gotherstrom C, Lundqvist A, Duprez IR, Childs R, Berg L, le Blanc K. Fetal and adult multipotent mesenchymal stromal cells are killed by different pathways. *Cytotherapy.* 2011; 13 (3): 269–278. doi: 10.3109/14653249.2010.523077. PMID: 20942778.
87. Galleu A, Riffo-Vasquez Y, Trento C, Lomas C, Dolcetti L, Cheung TS et al. Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces *in vivo* recipient-mediated immunomodulation. *Sci Transl Med.* 2017; 9 (416): eaam7828. doi: 10.1126/scitranslmed.aam7828. PMID: 29141887.
88. Chen W, Lv L, Chen N, Cui E. Immunogenicity of mesenchymal stromal/stem cells. *Scand J Immunol.* 2023; 97 (6): e13267. doi: 10.1111/sji.13267. PMID: 39007962.
89. Боровкова НВ, Хубутия МШ, Ржевская ОН, Пинчук АВ, Васильченко ДА. Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации почки. *Трансплантология.* 2019; 11 (1): 21–36. Borovkova NV, Khubutiya MSh, Rzhetskaya ON, Pinchuk AV, Vasil'chenkov DA. Multipotent mesenchymal stem cells in renal transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2019; 11 (1): 21–36. [In Russ, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2019-11-1-21-36.
90. Preda MB, Rønningen T, Burlacu A, Simionescu M, Moskaug JØ, Valen G. Remote transplantation of mesenchymal stem cells protects the heart against ischemia-reperfusion injury. *Stem Cells.* 2014; 32 (8): 2123–2134. doi: 10.1002/stem.1687. PMID: 24578312.
91. Shi W, Zhou X, Li X, Peng X, Chen G, Li Y et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against renal ischemia-reperfusion injury by secreting extracellular vesicles loaded with miR-148b-3p that target pyruvate dehydrogenase kinase 4 to inhibit endoplasmic reticulum stress at the reperfusion stages. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (10): 8899. doi: 10.3390/ijms24108899. PMID: 37240246.
92. Saidi RF, Rajeshkumar B, Sharifabrizi A, Bogdanov AA, Zheng S, Dresser K et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate liver ischemia-reperfusion injury and promote liver regeneration. *Surgery.* 2014; 156 (5): 1225–1231. doi: 10.1016/j.surg.2014.05.008. PMID: 25262218.
93. Qiao LY, Huang FJ, Zhao M, Xie JH, Shi J, Wang J et al. A two-year follow-up study of cotransplantation with neural stem/progenitor cells and mesenchymal stromal cells in ischemic stroke patients. *Cell Transplant.* 2014; 23 Suppl 1: S65–S72. doi: 10.3727/096368914X684961. PMID: 25333752.
94. Gorman E, Millar J, McAuley D, O'Kane C. Mesenchymal stromal cells for acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, and COVID-19 infection: optimizing the therapeutic potential. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 15 (3): 301–324. doi: 10.1080/17476348.2021.1848555. PMID: 33172313.
95. Miceli V, Bulati M, Gallo A, Iannolo G, Busà R, Conaldi PG et al. Role of mesenchymal stem/stromal cells in modulating ischemia/reperfusion injury: current state of the art and future perspectives. *Biomedicines.* 2023; 11 (3): 689. doi: 10.3390/biomedicines11030689. PMID: 36979668.
96. Giai Via A, Frizziero A, Oliva F. Biological properties of mesenchymal stem cells from different sources. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012; 2 (3): 154–162. PMID: 23738292.
97. Jones E, Schäfer R. Where is the common ground between bone marrow mesenchymal stem/stromal cells from different donors and species? *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6 (1): 143. doi: 10.1186/s13287-015-0144-8. PMID: 26282627.
98. Ganguly P, El-Jawhary JJ, Giannoudis PV, Burska AN, Ponchel F, Jones EA. Age related changes in

- bone marrow mesenchymal stromal cells: a potential impact on osteoporosis and osteoarthritis development. *Cell Transpl.* 2017; 26 (9): 1520–1529. doi: 10.1177/0963689717721201. PMID: 29113463.
99. Kaundal U, Bagai U, Rakha A. Immunomodulatory plasticity of mesenchymal stem cells: a potential key to successful solid organ transplantation. *J Transl Med.* 2018; 16 (1): 31. doi: 10.1186/s12967-018-1403-0. PMID: 29448956.
 100. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004; 351 (26): 2715–2729. doi: 10.1056/NEJMra033540. PMID: 15616206.
 101. Pilch NA, Bowman LJ, Taber DJ. Immunosuppression trends in solid organ transplantation: the future of individualization, monitoring, and management. *Pharmacotherapy.* 2021; 41 (1): 119–131. doi: 10.1002/phar.2481. PMID: 33131123.
 102. Готье СВ. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.–Тверь: Триада, 2011; 472. Gautier SV. Immunosuppressija pri transplantaciji solidnyh organov. М.–Тверь: Triada, 2011; 472.
 103. Hajkova M, Hermankova B, Javorkova E, Bohacova P, Zajicova A, Holan V et al. Mesenchymal stem cells attenuate the adverse effects of immunosuppressive drugs on distinct T cell subpopulations. *Stem Cell Rev Rep.* 2017; 13 (1): 104–115. doi: 10.1007/s12015-016-9703-3. PMID: 27866327.
 104. Eggenhofer E, Renner P, Soeder Y, Popp FC, Hoogduijn MJ, Geissler EK et al. Features of synergism between mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model. *Transpl Immunol.* 2011; 25 (2–3): 141–147. doi: 10.1016/j.trim.2011.06.002. PMID: 21704160.
 105. Tatum R, O'Malley TJ, Bodzin AS, Tchanchaleishvili V. Machine perfusion of donor organs for transplantation. *Artif Organs.* 2021; 45 (7): 682–695. doi: 10.1111/aor.13894. PMID: 33349946.
 106. Weissenbacher A, Vrakas G, Nasralla D, Ceresa CDL. The future of organ perfusion and re-conditioning. *Transpl Int.* 2019; 32 (6): 586–597. doi: 10.1111/tri.13441. PMID: 30980772.
 107. Готье СВ, Цирульников ОМ, Пашков ИВ, Олешкевич ДО, Филатов ИА, Богданов ВК и др. Нормотермическая ex vivo перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (2): 94–101. Gautier SV, Tsiurlikova OM, Pashkov IV, Oleshkevich DO, Filatov IA, Bogdanov VK et al. Normothermic ex vivo perfusion of isolated lungs in an experiment using a russian-made perfusion system. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2022; 24 (2): 94–101. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-94-101.
 108. Almeida S, Snyder W, Shah M, Fisher J, Marsh C, Hawkes A et al. Revolutionizing deceased donor transplantation: how new approaches to machine perfusion broadens the horizon for organ donation. *Transplantation Reports.* 2024; 9 (3): 100160. doi: 10.1016/j.tpr.2024.100160.
 109. Iske J, Schroeter A, Knoedler S, Nazari-Shafti TZ, Wert L, Roesel MJ et al. Pushing the boundaries of innovation: the potential of ex vivo organ perfusion from an interdisciplinary point of view. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1272945. doi: 10.3389/fcvm.2023.1272945. PMID: 37900569.
 110. Brasile L, Henry N, Orlando G, Stubenitsky B. Potentiating renal regeneration using mesenchymal stem cells. *Transplantation.* 2019; 103 (2): 307–313. doi: 10.1097/TP.0000000000002455. PMID: 30234788.
 111. Sun D, Yang L, Zheng W, Cao H, Wu L, Song H. Protective effects of bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSCS) combined with normothermic machine perfusion on liver grafts donated after circulatory death via reducing the ferroptosis of hepatocytes. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e930258. doi: 10.12659/MSM.930258. PMID: 34112750.
 112. Nakajima D, Watanabe Y, Ohsumi A, Pipkin M, Chen M, Mordant P et al. Mesenchymal stromal cell therapy during ex vivo lung perfusion ameliorates ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (11): 1214–1223. doi: 10.1016/j.healun.2019.07.006. PMID: 31474491.
 113. Bogensperger C, Hofmann J, Messner F, Resch T, Meszaros A, Cardini B et al. Ex vivo mesenchymal stem cell therapy to regenerate machine perfused organs. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (10): 5233. doi: 10.3390/ijms22105233. PMID: 34063399.
 114. Shravage BV, Turksen K. Autophagy in stem cell maintenance and differentiation. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2022.
 115. Sbrana FV, Cortini M, Avnet S, Perut F, Columbaro M, De Milito A et al. The role of autophagy in the maintenance of stemness and differentiation of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2016; 12: 621–633. doi: 10.1007/s12015-016-9690-4. PMID: 27696271.
 116. Hou J, Han ZP, Jing YY, Yang X, Zhang SS, Sun K et al. Autophagy prevents irradiation injury and maintains stemness through decreasing ROS generation in mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis.* 2013; 4 (10): e844. doi: 10.1038/cddis.2013.338. PMID: 24113178.
 117. El Nashar EM, Alghamdi MA, Alasmari WA, Hussein MMA, Hamza E, Taha RI et al. Autophagy promotes the survival of adipose mesenchymal stem/stromal cells and enhances their therapeutic effects in cisplatin-induced liver injury via modulating TGF-β1/Smad and PI3K/AKT signaling pathways. *Cells.* 2021; 10 (9): 2475. doi: 10.3390/cells10092475. PMID: 34572126.
 118. Sevastianov VI, Basok YuB. Biomimetics of extracellular matrices for cell and tissue engineered medical products. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing; 2023.

Статья поступила в редакцию 9.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 9.09.2024

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИСТОАРХИТЕКТониКИ БЫЧЬЕГО ПЕРикаРДА КАК ОСНОВНОГО МАТЕРИАЛА, ИСПОЛьЗУЕМОГО В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ И БИОПРОТЕЗИРОВАНИИ

А.И. Звягина¹, К.В. Пятина¹, В.В. Минайчев¹, М.И. Кобякова¹, Я.В. Ломовская¹,
А.С. Сенотов¹, А.Ю. Тетерина², И.С. Фадеева¹

¹ ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»,
Пушино, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт металлургии и материаловедения имени А.А. Байкова Российской академии
наук», Москва, Российская Федерация

Цель: изучить состав и топологию внеклеточного матрикса бычьего перикарда и определить наиболее оптимальные области ткани, подходящие для изготовления сердечно-сосудистых биопротезов (ССБ). **Материалы и методы.** Исследовали образцы перикарда здоровых половозрелых быков; нативный перикард разделялся на экспериментальные группы: область основной ткани (группа БП-ОТ), область основания сердца (БП-ОС) и область основания соединительной связки (БП-СВ). Проводили исследование структуры поверхностей перикарда (*p. serosum* и *p. fibrosum*) методом сканирующей электронной микроскопии, а также особенностей топологии различных областей перикарда методами дифференциального гистохимического анализа с выявлением и количественным определением основных компонентов внеклеточного матрикса (коллаген, эластин, липиды и гликозаминогликаны). Квантификацию осуществляли методами биоимиджинга и цифрового анализа гистологических изображений с использованием программного обеспечения ImageJ. **Результаты.** Наиболее низкой клеточной плотностью, и соответственно, содержанием ДНК ($369,75 \pm 23,12$ нг/мг), а также наиболее гомогенным, преимущественно коллагеновым ($95,6 \pm 2,9\%$) составом матрикса с минимальным содержанием липидов ($2,6 \pm 1,5\%$), гликозаминогликанов ($0,68 \pm 0,7\%$) и эластина ($3 \pm 2,4\%$) обладала группа БП-ОТ. Наибольшее содержание эластина и гликозаминогликанов было обнаружено в группе БП-СВ ($27,8 \pm 3$ и $17,5 \pm 0,6\%$ соответственно), а липидов – в группе БП-ОС ($21,2 \pm 2,7\%$). Со стороны *p. serosum* наблюдалась выраженная гомогенность состава ВКМ, при этом локализация эластиновых волокон, гликозаминогликанов и липидных скоплений в данных группах наблюдалась преимущественно со стороны *p. fibrosum*, что указывает на природную полярность материала, которую необходимо учитывать при разработке биоматериалов. **Заключение.** По результатам исследования выявлена неоднородность топологии бычьего перикарда в различных областях ткани. Сравнительная гомогенность состава ВКМ и относительно низкая клеточная плотность указывают, что для изготовления биопротезов клапанов сердца может быть использована только основная ткань перикарда. Высокое содержание эластина, гликозаминогликанов и липидов в отдельных областях перикарда (группы БП-ОС и БП-СВ) указывает на необходимость либо более тщательного удаления данного слоя при изготовлении имплантатов (например, за счет техник селективной очистки), либо использования данных областей ткани перикарда там, где гетерогенность состава является более предпочтительной (например, в челюстно-лицевой и ортопедической хирургии).

Ключевые слова: бычий ксеноперикард, топология перикарда, внеклеточный матрикс, сердечно-сосудистые биопротезы, кальциноз.

Для корреспонденции: Звягина Алена Игоревна. Адрес: 142290, Московская обл., Пушино, ул. Институтская, д. 3.
Тел. (960) 600-93-00. E-mail: alennazvyagina@gmail.com

Corresponding author: Alena Zvyagina. Address: 3, Institutsкая str., Pushchino, 142290, Russian Federation.
Phone: (960) 600-93-00. E-mail: alennazvyagina@gmail.com

INVESTIGATION OF THE HISTOARCHITECTURE OF BOVINE PERICARDIUM AS THE PRIMARY MATERIAL USED IN RECONSTRUCTIVE SURGERY AND BIOPROSTHESIS

A.I. Zvyagina¹, K.V. Pyatina¹, V.V. Minaiychev¹, M.I. Kobayakova¹, Ya.V. Lomovskaya¹, A.S. Senotov¹, A.Yu. Teterina², I.S. Fadeeva¹

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Moscow, Russian Federation

² Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Moscow, Russian Federation

Objective: to study the composition and topology of the extracellular matrix (ECM) of bovine pericardium and to identify the best tissue areas suitable for the fabrication of bioprosthetic heart valves (BHVs). **Materials and methods.** The pericardium samples of healthy sexually mature bulls were studied; the native pericardium was divided into three experimental groups: core tissue (BP-CT group), heart base (BP-HB) and connective ligament base (BP-CL). Scanning electron microscopy was used to examine the structure of the pericardial surfaces (*p. serosum* and *p. fibrosum*), while differential histochemical analysis was used to study the topology of various pericardial regions, with identification and quantification of the main constituents of the extracellular matrix (ECM) (collagen, elastin, lipids, and glycosaminoglycans). Quantification was performed by bioimaging and digital analysis of histological images using the ImageJ software. **Results.** The BP-CT group had the lowest cellular density and, consequently, DNA content (369.75 ± 23.12 ng/mg), in addition to having the most homogeneous, predominantly collagenous ($95.6 \pm 2.9\%$) matrix composition with minimal lipid ($2.6 \pm 1.5\%$), glycosaminoglycan ($0.68 \pm 0.7\%$) and elastin ($3 \pm 2.4\%$) content. The BP-CL group had the highest levels of elastin and glycosaminoglycans ($27.8 \pm 3\%$ and $17.5 \pm 0.6\%$, respectively), while the BP-HB group had the highest lipid content ($21.2 \pm 2.7\%$). On the *p. serosum* side, the ECM composition was noticeably homogeneous, while elastin fibers, glycosaminoglycans, and lipid clusters were predominantly found on the *p. fibrosum* side, indicating the natural polarity of the material, which should be considered when fabricating biomaterials. **Conclusion.** The findings in this study revealed that bovine pericardial topology varied depending on the tissue area. Only the main pericardial tissue can be used to create BHVs, as evidenced by the comparative homogeneity of ECM composition and relatively low cellular density. The high content of elastin, glycosaminoglycans and lipids in specific pericardial tissue areas (the BP-HB and BP-CL groups) suggests that either this layer needs to be removed more thoroughly during implant fabrication (e.g., by selective purification techniques) or these pericardial tissue areas should be used where heterogeneity of the composition is desired (e.g., in maxillofacial and orthopedic surgery).

Keywords: bovine xenopericardium, pericardial topology, extracellular matrix, bioprosthetic heart valves, calcification.

ВВЕДЕНИЕ

Ксеногенные серозные оболочки находят все более широкое применение в качестве основы, используемой при изготовлении широкого ряда имплантируемых биоматериалов [1]. Так, бычий ксеноперикард (БП) – фиксированный, децеллюляризированный и делипидизированный – является одним из наиболее распространенных биоматериалов в современной сердечно-сосудистой хирургии [2]. Множество видов биопротезов и иных вспомогательных сердечно-сосудистых биоматериалов изготавливают из бычьего перикарда: биопротезы клапанов сердца, венозные и артериальные кондуиты, сердечно-сосудистые патчи и заплаты и др. [1, 3, 4]. Однако такие биоматериалы из БП в организме реципиента склонны к кальцинозу, из-за чего срок службы изготовленных из них имплантатов довольно-таки ограничен, что на сегодняшний день является одной из самых актуальных

проблем реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии [5–7].

Одновременно с вышесказанным известно, что состав внеклеточного матрикса (ВКМ) перикарда может влиять на общую тканевую и клеточную реакцию организма на имплантируемый материал [8, 9]. Так, например, показано, что белки базальной мембраны перикарда оказывают положительное воздействие на миграцию, адгезию, пролиферацию, уровень воспалительной реакции и выработку ламинина эндотелиальными клетками аорты человека, что, в свою очередь, способствует одному из важнейших показателей биоинтеграции ССБ – реэндотелизации. Помимо этого, существующие на сегодняшний день данные позволяют предположить, что склонность ССБ к кальцинозу также может зависеть от состава ВКМ перикарда. Так, например, эластиновые волокна являются известными центрами кальцификации биоматериалов [10, 11]. Эластин – это ключевой бе-

лок, который составляет основу стенок сосудов (преимущественно артерий), дермы и межальвеолярных перегородок легких. Известно, что при повреждении он может накапливать соли кальция и становиться центром кальцификации сосудов эластического типа при таких заболеваниях, как ассоциированная с почечной или эндокринной недостаточностью гиперфосфатемия, диабет, атеросклероз, *pseudoxanthoma elasticum*, β -талассемия, кальциноз Монгеберга, ревматоидный артрит, синдром Синглтона–Мертена, вторичный гиперпаратиреоз, болезнь Кавасаки, дефицит витамина К (включая варфарина-ассоциированный вариант) и нарушения обмена витамина D [10, 12]. В ряде исследований также было показано, что деградация и фрагментация эластиновых волокон в трансплантатах клапанов сердца и сосудов провоцирует их асептический кальциноз после имплантации в организм реципиента [10–14].

Центрами кальцификации в биоматериалах также могут выступать поврежденные (прежде всего сульфатированные) гликозаминогликаны (ГАГ) [12]. Помимо этого, разрушение протеогликанов (содержащих до 95% ГАГ) как основных молекул, отвечающих за стабилизацию коллагеновых волокон, приводит к обнажению зон зазора (H-zone) на коллагеновых фибриллах и способствует осаждению фосфатов кальция непосредственно во внеклеточном матриксе материалов [15].

На важную роль вышеуказанных компонентов матрикса в кальцификации биопротезов клапанов сердца указывают активные разработки методов антикальцинозной обработки биоматериалов, направленных именно на стабилизацию эластина и ГАГ. Многочисленные исследования показали, что стабилизация гликозаминогликанов и эластина помогает уменьшить кальцификацию ССБ [16–19].

Кроме того, клеточная плотность – одна из важнейших характеристик донорской ткани, используемой для изготовления биоматериалов, поскольку мембраны клеток несут основные антигены, инициирующие отторжение имплантата [20]. Критически важное значение данный показатель имеет именно для биопротезов клапанов сердца, так как помимо иммунологического отторжения остаточные липиды клеточных мембран могут спровоцировать инициацию пассивного асептического кальциноза [21, 22]. Важно отметить, что несмотря на многолетний опыт использования децеллюляризирующих и делипидирующих агентов для обработки и удаления клеток и клеточного дебриса, полное удаление липидов из ткани может быть труднодостижимой задачей, требующей соблюдения идеального баланса между эффективностью делипидизации и сохранением структурно-механических свойств конечного био-

материала [23]. При этом ядерное ДНК, как самая прочная молекула, с трудом поддается разрушению и удалению из ткани в процессе децеллюляризации и дополнительно может выступать источником фосфатов, также способствующим кальцификации [24].

На сегодняшний день ведется активный поиск оптимальных областей перикарда, наиболее подходящих для изготовления биоматериалов [2], при этом существующие исследования явно демонстрируют, что локализация и состав кальцинатов биопротезов клапанов сердца во многом зависит от типа донорской ткани, из которой был изготовлен протез [25]. В данном направлении исследований для изготовления биопротезов клапанов сердца критически важно учитывать такие параметры донорской ткани, как содержание эластина, ГАГ, липидов и клеточную плотность ткани. Однако на сегодняшний день для бычьего перикарда такие данные отсутствуют, а все имеющиеся рекомендации основаны преимущественно на физических характеристиках ткани, таких как биомеханическая прочность и эластичность, обусловленных в первую очередь анизотропией и ориентацией волокон. Поскольку данных о специфике гистоархитектоники и состава бычьего перикарда, полученных с помощью методов дифференциальной гистохимии, в научной литературе обнаружено не было, в данном исследовании был проведен комплексный гистохимический анализ внеклеточного матрикса нативного перикарда быка с целью выявления тех областей ткани, которые обладают наиболее однородным коллагеновым составом с минимальным содержанием эластина, ГАГ и липидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Образцы перикарда, полученные от половозрелых здоровых быков, были переданы для исследования бойней мясокомбината «Калужская нива АПК» (Калужская область, д. Торкотино). Весь полученный материал в течение 30 минут после забоя помещали в стерильный 0,9% раствор хлорида натрия с добавлением гентамицина (400 мкг/мл) и флуконазола (50 мкг/мл), а затем транспортировали в лабораторию в термоконтейнере при 2–8 °С. После доставки в лабораторию, не позднее чем через 4 часа после забоя и извлечения, перикард очищали механически от жира и отмывали от крови в 0,9% растворе NaCl с добавлением 5000 ЕД/100 мл гепарина (Московский эндокринный завод, Россия).

После очищения и отмывки от гепарина стерильным холодным 0,9% раствором хлорида натрия фрагменты перикарда разделяли на три исследуемые группы, в зависимости от области ткани (рис. 1):

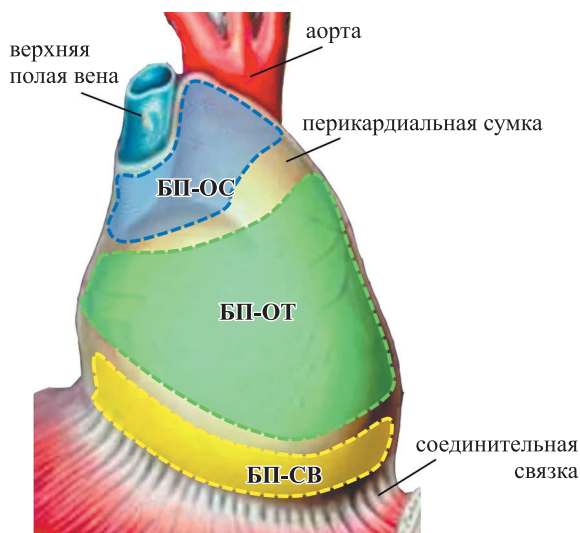


Рис. 1. Зоны забора исследуемых фрагментов нативного перикарда. БП-ОС – зона у основания сосудов; БП-ОТ – основная часть ткани; БП-СВ – зона у основания связок

Fig. 1. Sampling areas of the studied fragments of the native pericardium. БП-ОС – vessel base zone; БП-ОТ – main part of tissue; БП-СВ – ligament base zone

область основной ткани (группа БП-ОТ), область перикарда у основания сердца (БП-ОС) и область основания соединительной связки (БП-СВ).

Сканирующая электронная микроскопия

Структуру поверхностей фрагментов БП (площадью 1 см²) в лиофилизированном состоянии оценивали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ, VEGA III, Tescan, Чехия). Для наиболее точного отображения структуры поверхности и предотвращения разрушения компонентов матрикса нативной ткани использовали матрикс-сберегающую лиофилизацию, включающую быструю глубокую заморозку фрагментов ткани в лабораторном кельвенаторе при –80 °С (до условной точки эвтектики –57 °С) и лиофилизацию в течение 24 ч в колбах лиофильной сушки (FreeZone 2.5 Liter Benchtop Freeze Dry System, Labconco, Канада) в подвешенном состоянии (избегая контакта образцов с поверхностью колбы).

После лиофилизации токопроводящее покрытие на поверхности исследуемых фрагментов формировали напылением частиц золота в вакуумном распылителе Q150R ES (Quorum Technologies, Англия). Для всех исследуемых фрагментов проводили анализ микрорельефа серозной (*p. serosum*) и фиброзной (*p. fibrosum*) поверхностей.

Количественное определение ДНК

Для определения количества ДНК отбирали фрагменты БП весом 20 мг, $n \geq 5$ для каждой исследуемой

группы. Выделение ДНК из ткани осуществляли с помощью набора для выделения геномной ДНК из тканей животных «ДНК-ЭКСТРАН-2» (Синтол, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Измерение ДНК в полученных растворах осуществляли на спектрофотометре NanoVue Plus (Biochrom, США) при длине волны 260 нм.

Дифференциальный гистологический анализ

Для выявления специфики нативной структуры ВКМ БП при получении гистологических препаратов использовались методы криотомии, позволяющие избежать вымывания липидов и сморщивания тканей вследствие обезвоживания, а также изменения архитектоники матрикса материалов. Для этого фрагменты БП фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине при 22 ± 2 °С не менее 24 часов, промывали проточной водой от излишков фосфатов и заключали в криосреду О.С.Т. Compound Tissue Tek (Sakura, Япония). Срезы толщиной 9 мкм получали на криотоме MEV (SLEE medical GmbH, Германия).

Гистологические препараты окрашивали с использованием гистологических и дифференциальных гистохимических окрасок: гематоксилином-эозином, суданом III (для идентификации липидов), трихромом по Лилли (для идентификации коллагена), по Вейерхгофу–Ван-Гизону (для идентификации эластина) и альциановым синим – ШИК-реакцией (для идентификации ГАГ) [26].

Микрофотографии и обзорные гистотопограммы окрашенных препаратов получали с помощью микроскопической станции Nikon Eclipse Ti-E (Nikon, Токио, Япония).

Гистоморфометрический анализ

Микроскопическая станция Nikon Eclipse Ti-E (Nikon, Токио, Япония) и метод спличинга использовались для получения гистотопограмм высокого разрешения окрашенных гистологических образцов, которые затем обрабатывались с помощью ПО NIS Elements AR4.13.05 (сборка 933, Nikon, Токио, Япония).

Гистоморфометрический анализ полученных гистологических изображений проводился с использованием программного обеспечения ImageJ (версия 1.54h, NIH, Bethesda, MD, США). В каждой группе анализировали не менее 4 гистотопограмм, представляющих собой спличинг в среднем 35 ± 15 стандартных изображений $\times 4$ ув.

Биоимиджинг микрофотографий проводили путем наложения цветowych масок на изображения и подсче-

та площади маски относительно всего среза образца, наблюдаемого в поле зрения (2000×2000 мкм). Площадь, занимаемая искомым компонентом (коллаген, эластин, липиды и ГАГ), выражалась в процентах от общей площади оцениваемого фрагмента среза.

Статистический анализ

Результаты исследований представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Каждый эксперимент проводился не менее чем в четырех повторях ($n \geq 4$). Для анализа микроскопических изображений оценивали по 16 полей зрения на одну группу ($n = 16$). Статистическую значимость различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим множественным сравнением Холма–Сidak ($p < 0,05$). Статистическая обработка данных производилась с использованием Python 3 (вер. 3.10.10) в среде разработки Spyder (v. 5.4.1) с

библиотеками Pandas (v. 1.5.2), Numpy (v. 1.24.2), Scipy (v. 1.5.2) и Scipy (v. 1.10.0). Графическое отображение полученных результатов осуществлялось с использованием Python 3 (версия 3.10) с библиотеками Seaborn (v. 0.12.2) и Matplotlib (v. 3.7.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для всех групп был детально изучен микрорельеф поверхностей *p. serosum* и *p. fibrosum*, как наиболее важных структур ткани биопротеза, принимающих на себя основной гидравлический удар тока крови в системном кровотоке.

Благодаря использованию щадящих методов лиофилизации материалов и криотомии для всех исследуемых групп был выявлен надлежащий над поверхностью коллагенового матрикса нежный «сиропообразный» гликозаминогликановый слой (рис. 2). При этом при сравнительном анализе обнаружено,

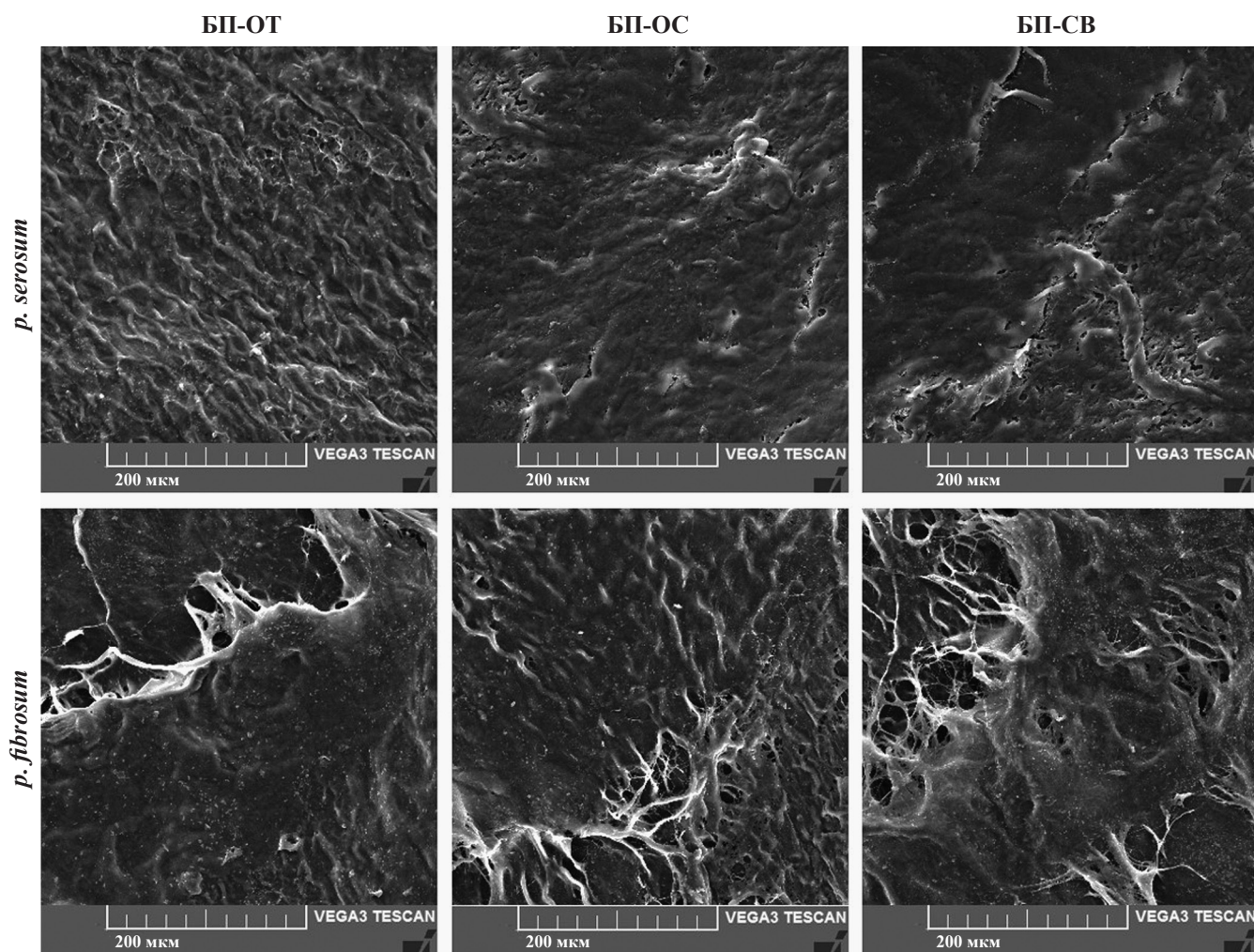


Рис. 2. Структура поверхностей *p. serosum* и *p. fibrosum* бычьего перикарда в различных областях ткани: область основной ткани (группа БП-ОТ), область перикарда у основания сердца (БП-ОС) и у основания соединительной связки (БП-СВ), сканирующая электронная микроскопия

Fig. 2. Surface structure of the *p. serosum* and *p. fibrosum* of bovine pericardium in different tissue areas: core tissue area (BP-CT group), pericardial region at the heart base (BP-HB group) and at the connective ligament base (BP-CL group). Scanning electron microscopy

что со стороны *p. serosum* подобный слой более плотный и гладкий в группах БП-ОС и БП-СВ, чем в группе БП-ОТ. Наличие подобного неразрушенного ГАГ-слоя, который закрывает собой все склонные к агрегации тромбоцитами и кальцинозу коллагеновые или эластиновые волокна, является важной характеристикой для долговечности и тромборезистентности биопротезов клапанов сердца.

Других отличий в структуре поверхностей исследуемых групп с помощью СЭМ выявлено не было.

При гистохимическом анализе образцов группы БП-ОТ было обнаружено, что матрикс основной тка-

ни перикарда состоит преимущественно из коллагеновых волокон, имеющих волнообразную структуру (рис. 3, а). Общая архитектура матрикса характеризовалась пористой структурой с наличием большого количества полостей, которые имеют важную физиологическую функцию поддержания биомеханической прочности и тургора перикарда для обеспечения физиологической гипертрофии тканей сердца при физической нагрузке. Также стоит отметить, что в срединной части ВКМ перикарда имелся слой коллагенового матрикса, формирующего особенно крупные полости. В таких крупных полостях матрикса

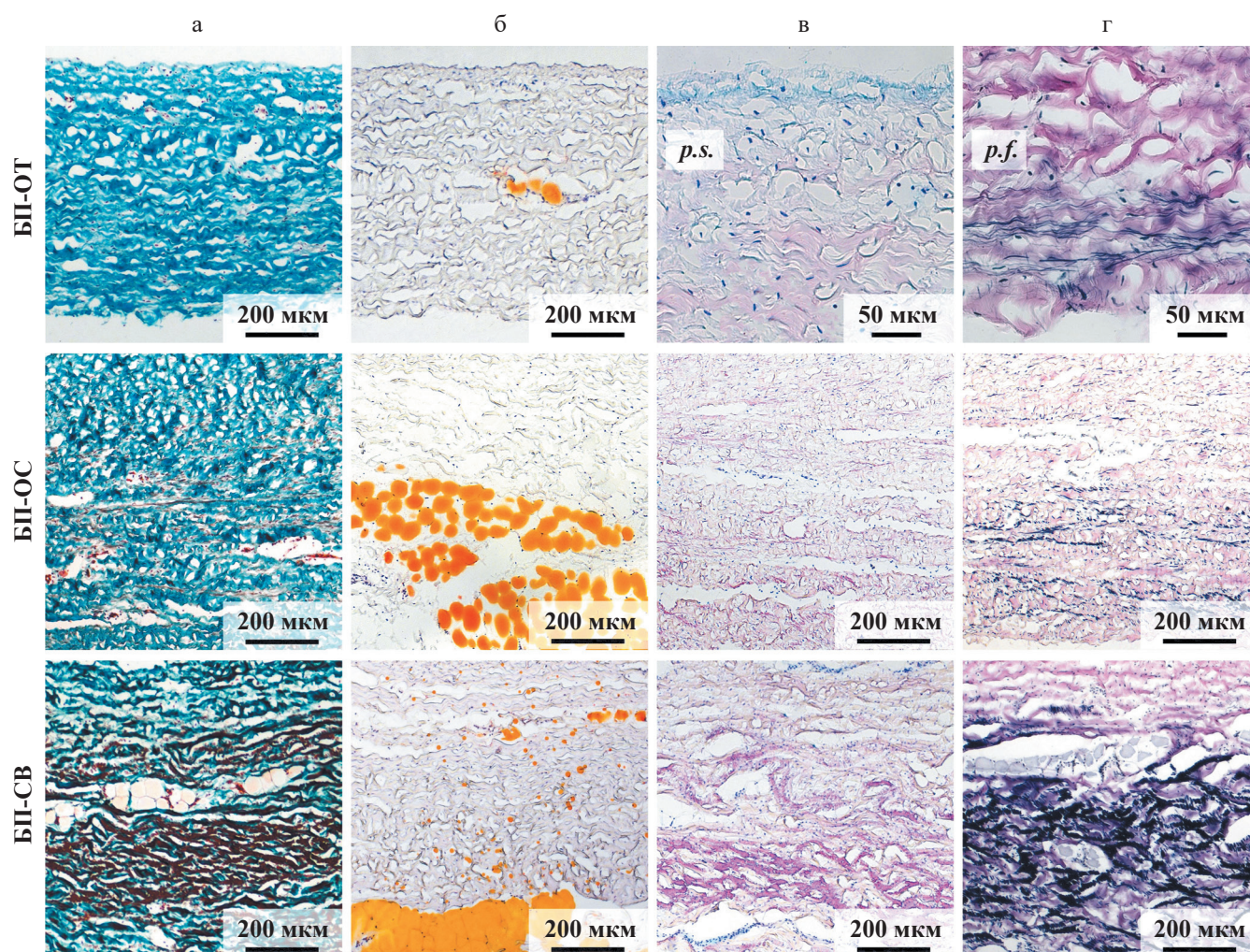


Рис. 3. Структура и состав матрикса бычьего перикарда в различных областях ткани: область основной ткани (группа БП-ОТ), область основания сердца (БП-ОС) и основания соединительной связки (БП-СВ), световая микроскопия: а – окраска трихромом по Лилли: коллаген – зеленый, неколлагеновые компоненты – красно-коричневые; б – окраска суданом III: липиды – желто-оранжевые; в – окраска алыциановым синим – ШИК: кислые ГАГ – голубые, нейтральные ГАГ – розовые; г – окраска по Вейерхгофу–Ван-Гизону: эластин – черный, фон – розовый. В связи с низкой клеточной плотностью и наименьшим содержанием эластина в структуре ВКМ препаратов группы БП-ОТ для удобства восприятия представлены увеличенные фрагменты

Fig. 3. Structure and composition of bovine pericardium matrix in different tissue areas: core tissue area (BP-CT group), heart base area (BP-HB) and connective ligament base (BP-CL). Light microscopy: а – Lillie's trichrome (collagen – green, non-collagen components – red-brown); б – Sudan III (lipids – yellow-orange); в – Periodic Acid Schiff–Alcian Blue (acidic GAGs – blue, neutral GAGs – pink); г – Verhoeff–Van Gieson (elastin – black, background – pink). Due to low cellular density and the lowest elastin content in the ECM structure of preparations in the BP-CT group, enlarged fragments are presented for easy perception

са обнаруживались локальные включения липидов (рис. 3, б). Весь матрикс основной ткани перикарда был равномерно насыщен небольшим количеством нейтральных ГАГ, в то время как наличие кислых ГАГ обнаруживалось только в структуре базальной мембраны, располагающейся со стороны *p. serosum* нативного перикарда (рис. 3, в). При использовании дифференциальной окраски на эластин также было обнаружено присутствие незначительного количества эластиновых фибрилл, пронизывающих всю толщу ткани и в наибольшей степени представленных со стороны *p. fibrosum* (рис. 3, г).

ВКМ образцов группы БП-ОС демонстрировал более плотную укладку коллагеновых волокон. При этом со стороны *p. fibrosum* в ткани наблюдались обширные жировые включения. Также преимущественно с фиброзной стороны было обнаружено большее содержание эластина, формирующего плотные тяжи между коллагеновыми волокнами, и нейтральных ГАГ, которые были расположены в непосредственной близости к эластиновым фибриллам.

Группа БП-СВ характеризовалась значительно более высоким содержанием неколлагеновых компонентов ВКМ. Было выявлено присутствие большого количества эластиновых структур в ткани преимущественно с фиброзной стороны, которые были солокализованы с нейтральными ГАГ. В образцах данной группы обнаруживалось как большое количество липидов в самой ткани, так и наличие крупных липидных депозитов на поверхности *p. fibrosum*.

Гистоморфометрический анализ продемонстрировал, что наиболее однородным и преимущественно коллагеновым составом обладает область перикарда в зоне БП-ОТ, где относительное содержание коллагенового компонента составило $95,6 \pm 2,9\%$ (рис. 4). Наиболее высокое содержание эластина и ГАГ было обнаружено в группе БП-СВ, $27,8 \pm 3$ и $17,5 \pm 0,6\%$ соответственно. В то время как группа БП-ОС характеризовалась самым высоким содержанием липидов, достигавшим $21,2 \pm 2,7\%$.

Наиболее низкая клеточная плотность была обнаружена в основной ткани перикарда (группа БП-ОТ) (рис. 5, а). Данные наблюдения также подтверждались результатами количественного измерения ДНК, где содержание ДНК в группе БП-ОТ составило $369,75 \pm 23,12$ нг/мг ткани, что более чем в 1,5 и 2,5 раза ниже, чем в группах БП-ОС и БП-СВ соответственно (рис. 5, б).

Из вышеизложенного следует вывод, что основная ткань перикарда (группа БП-ОТ), содержащая наименьшее количество клеток, и следовательно ДНК, является наиболее предпочтительной для техник децеллюляризации, при которых можно достичь полного обескелеточивания (т. е. подавления иммуно-

генности) и сохранения структуры ВКМ. Кроме того, выявлено, что основная ткань перикарда обладает также и наиболее однородным (преимущественно коллагеновым) составом ВКМ, с низким содержанием липидов, эластина и ГАГ, которые при их повреждении в процессе предимплантационной обработки могут выступать в качестве кальциноз-инициирующих и провоспалительных агентов.

Таким образом, учитывая выявленные характеристики, максимально предпочтительным и безопасным источником биоматериала для изготовления неподверженных кальцинозу и дегенерации биопротезов клапанов сердца и иных вспомогательных сердечно-сосудистых материалов является основная ткань перикарда (область БП-ОТ), в то время как области перикарда у основания сердца (БП-ОС) и основания соединительной связки (БП-СВ) вследствие их гетерогенности и потенциальной способности к минерализации могут быть с успехом использованы для изготовления резорбируемых имплантируемых материалов, например барьерных мембран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования была показана неоднородность топологии бычьего перикарда в различных областях ткани. Более того, высокое содержание эластина, ГАГ и липидов в отдельных областях перикарда (группы БП-ОС и БП-СВ) демонстрирует важность выявления и отбора оптимальных участков ткани для изготовления биоматериалов, прежде всего биопротезов клапанов сердца, к которым предъявляются самые высокие требования, включая отсутствие иммуногенности, кальциноз- и тромборезистентность, биостойкость, биомеханическая прочность и способность к реэндотелизации.

На основании полученных результатов, включая достоверно высокие показатели гомогенности состава ВКМ, стабильности микроархитектоники, наименьшего количества таких иммуногенных и провоспалительных стимулов, как клетки и липидные фракции перикардального жира и клеточного дебриса, а также стабильность базальной ламины *p. serosum*, имеющей, как известно, высокий потенциал реэндотелизации, и следовательно, тромборезистентности, непосредственно для изготовления биопротезов клапанов сердца и всех контактирующих с кровью и высоким давлением системного кровотока биоматериалов рекомендуется использовать исключительно область основной ткани ксеноперикарда (БП-ОТ).

В то же время богатые эластином области перикарда могут быть успешно использованы для изготовления других типов биоматериалов, применяемых в иных реконструктивных подходах, например,

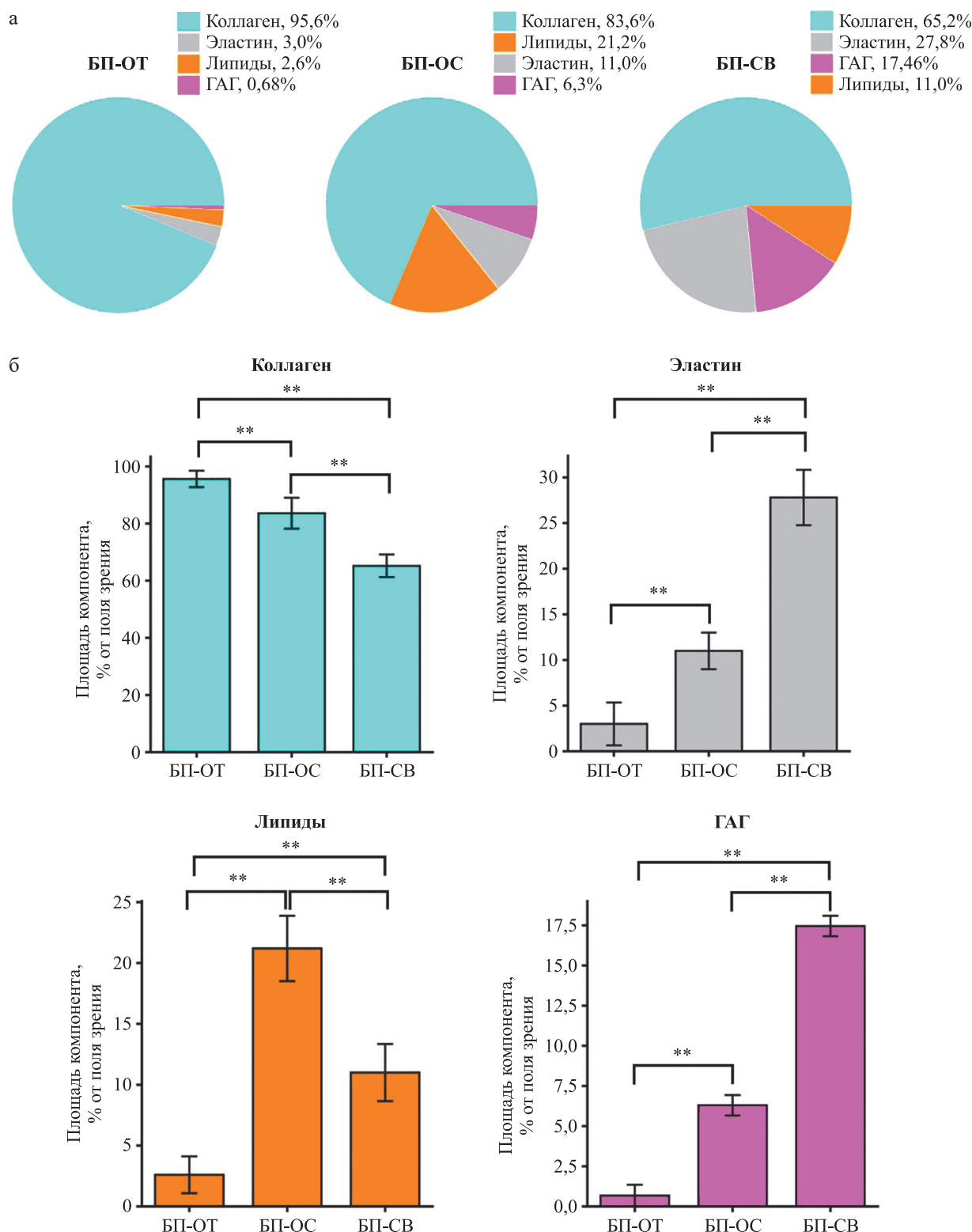


Рис. 4. Результаты биоимиджинга и квантификации гистологических изображений бычьего ксеноперикарда в различных топографических зонах: область основной ткани (группа БП-ОТ), область перикарда у основания сердца (БП-ОС), область основания соединительной связки (БП-СВ): а – диаграммы, демонстрирующие состав ткани; общий процент квантифицированных компонентов ВКМ превышает 100% вследствие наложения областей обсчета солокализованных компонентов; б – графики, демонстрирующие соотношение компонентов, $n = 16$, $p < 0,01$ (тест Холма–Сидака)

Fig. 4. Results of bioimaging and quantification of histological images of bovine xenopericardium in different topographic areas: core tissue area (BP-CT group), pericardial area at the heart base (BP-HB), connective ligament base area (BP-CL): a – diagrams demonstrating tissue composition; the total percentage of quantified ECM components exceeds 100% owing to the overlap in the color mask areas of co-localized components; б – graphs demonstrating the ratio of components, $n = 16$, $p < 0.01$ (Holm–Sidak test)

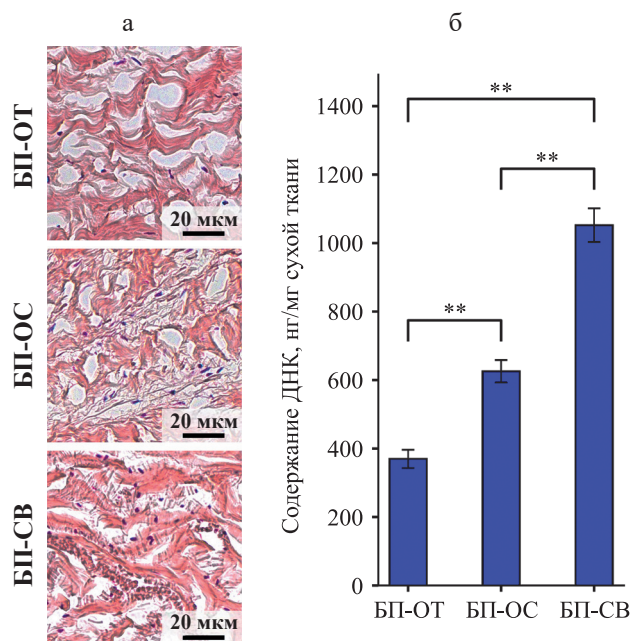


Рис. 5. Клеточный состав бычьего перикарда в различных областях ткани: область основной ткани (группа БП-ОТ), область перикарда у основания сердца (БП-ОС), область основания соединительной связки (БП-СВ): а – гистологические изображения, световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином: клеточные ядра – фиолетовые, компоненты матрикса – розовые; б – график, отражающий количественное содержание ДНК, $n \geq 5$, $p < 0,01$ (тест Холма–Сидака)

Fig. 5. Cellular composition of bovine pericardium in different tissue areas: core tissue area (BP-CT group), pericardial area at the heart base (BP-HB), connective ligament base area (BP-CL): a – histological images, light microscopy, H&E stain (cell nuclei – purple, matrix components – pink); б – graph showing quantitative DNA content, $n \geq 5$, $p < 0.01$ (Holm–Sidak test)

в травматологии, ортопедии и челюстно-лицевой хирургии, для изготовления тонких, но прочных и высокоэластичных барьерных мембран, кальцификация которых может быть дополнительным способом индукции остеогенеза в периимплантном ложе.

Публикация настоящей работы поддержана Российским научным фондом, проект № 24-73-10208 «Разработка инъектируемых кальцийфосфатных гидратированных паст для малоинвазивного введения и полярно реминерализованных композитных барьерных мембран с целью направленной регенерации тканей в травматологии и челюстно-лицевой хирургии».

Соблюдение этических стандартов: настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shklover J, McMasters J, Alfonso-Garcia A, Higuera ML, Panitch A, Marcu L, Griffiths L. Bovine pericardial extracellular matrix niche modulates human aortic endothelial cell phenotype and function. *Sci Rep*. 2019;
2. Stieglmeier F, Grab M, König F, Büch J, Hagl C, Thierfelder N. Mapping of bovine pericardium to enable a standardized acquirement of material for medical implants. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021; 118 (3): 104432. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104432. PMID: 33853036.
3. Texakalidis P, Giannopoulos S, Charisis N, Giannopoulos S, Karasavvidis T, Koullias G, Jabbour P. A meta-analysis of randomized trials comparing bovine pericardium and other patch materials for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2018; 68 (4): 1241–1256.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.023. PMID: 30244928.
4. Morales MM, Anacleto A, Ferreira Leal JC, Greque VG, Souza AS Jr, Wolosker N. Saccular Superior Vena Cava Aneurysm: Case Report and Comprehensive Review. *Ann Vasc Surg*. 2021; 72: 666.e23–666.e32. doi: 10.1016/j.avsg.2020.10.033. PMID: 33333194.
5. Богданов ЛА, Осяев НЮ, Богданова ЮД, Мухамедияров РА, Шабаев АР, Евтушенко АВ, Кутихин АГ. Анализ топографических сценариев формирования очагов кальцификации в дисфункциональных клапанах сердца и атеросклеротических бляшках. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021; 10 (3): 26–33. Bogdanov LA, Osyayev NYu, Bogdanova YuD, Mukhamadiyarov RA, Shabaev AR, Evtushenko AV, Kutikhin AG. Elemental analysis of valvular and atherosclerotic calcification. *Complex Issues*

- of Cardiovascular Diseases. 2021; 10 (3): 26–33. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-26-33.
6. Kostyunin AE, Glushkova TV, Lobov AA, Ovcharenko EA, Zainullina BR, Bogdanov LA et al. Proteolytic Degradation Is a Major Contributor to Bioprosthetic Heart Valve Failure. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12 (1): e028215. doi: 10.1161/JAHA.122.028215.
 7. Koziarz A, Makhdoum A, Butany J, Ouzounian M, Chung J. Modes of bioprosthetic valve failure: a narrative review. *Curr Opin Cardiol.* 2020; 35 (2): 123–132. doi: 10.1097/HCO.0000000000000711. PMID: 31972604.
 8. Wong ML, Griffiths LG. Immunogenicity in xenogeneic scaffold generation: antigen removal vs. decellularization. *Acta Biomater.* 2014; 10: 1806–1816. doi: 10.1016/j.actbio.2014.01.028.
 9. Liu ZZ, Wong ML, Griffiths LG. Effect of bovine pericardial extracellular matrix scaffold niche on seeded human mesenchymal stem cell function. *Sci Rep.* 2016; 6: 37089. doi: 10.1038/srep37089.
 10. Фадеева ИС. Роль клеток реципиента и нарушения структуры тканевого матрикса в механизме кальцификации трансплантатов сосудов и клапанов сердца: дис. ... канд. биол. наук. Пушино, 2013; 158. Fadeeva IS. The role of recipient cells and tissue matrix structure disorders in the mechanism of calcification of vascular and heart valve transplants: diss. ... Cand. of Biological Sciences. Pushchino, 2013; 158.
 11. Bailey MT, Pillarisetti S, Xiao H, Vyavahare NR. Role of elastin in pathologic calcification of xenograft heart valves. *J Biomed Mater Res A.* 2003; 66 (1): 93–102. doi: 10.1002/jbm.a.10543. PMID: 12833435.
 12. Millán Á, Lanzer P, Sorribas V. The Thermodynamics of Medial Vascular Calcification. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 633465. doi: 10.3389/fcell.2021.633465. PMID: 33937234; PMCID: PMC8080379.
 13. Simionescu DT, Lovekamp JJ, Vyavahare NR. Extracellular matrix degrading enzymes are active in porcine stentless aortic bioprosthetic heart valves. *J Biomed Mater Res A.* 2003; 66 (4): 755–763. doi: 10.1002/jbm.a.10066. PMID: 12926026.
 14. Wang X, Zhai W, Wu C, Ma B, Zhang J, Zhang H et al. Procyanidins-crosslinked aortic elastin scaffolds with distinctive anti-calcification and biological properties. *Acta Biomater.* 2015; 16: 81–93. doi: 10.1016/j.actbio.2015.01.028. PMID: 25641644.
 15. 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; 13: 909801. doi: 10.3389/fphar.2022.909801. PMID: 35721165; PMCID: PMC9204043.
 16. Ohri R, Hahn SK, Hoffman AS, Stayton PS, Giachelletti CM. Hyaluronic acid grafting mitigates calcification of glutaraldehyde-fixed bovine pericardium. *J Biomed Mater Res A.* 2004; 70 (2): 328–334. doi: 10.1002/jbm.a.30088. PMID: 15227678.
 17. Raghavan D, Simionescu DT, Vyavahare NR. Neomycin prevents enzyme-mediated glycosaminoglycan degradation in bioprosthetic heart valves. *Biomaterials.* 2007; 28 (18): 2861–2868. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.02.017. PMID: 17353047; PMCID: PMC2262162.
 18. Leong J, Munnally A, Liberio B, Cochrane L, Vyavahare N. Neomycin and carbodiimide crosslinking as an alternative to glutaraldehyde for enhanced durability of bioprosthetic heart valves. *J Biomater Appl.* 2013; 27 (8): 948–960. doi: 10.1177/0885328211430542. PMID: 22207605.
 19. Lei Y, Ning Q, Xia Y, Wang Y. Enzyme-oxidative-polymerization method for improving glycosaminoglycans stability and reducing calcification in bioprosthetic heart valves. *Biomed Mater.* 2019; 14 (2): 025012. doi: 10.1088/1748-605X/aafd7c. PMID: 30630147.
 20. Cravedi P, Farouk S, Angeletti A, Edgar L, Tamburrini R, Duisit J et al. Regenerative immunology: the immunological reaction to biomaterials. *Transpl Int.* 2017; 30 (12): 1199–1208. doi: 10.1111/tri.13068. PMID: 28892571; PMCID: PMC6697146.
 21. Ghadially FN. As you like it, Part 3: A critique and historical review of calcification as seen with the electron microscope. *Ultrastruct Pathol.* 2001; 25 (3): 243–267. doi: 10.1080/019131201300343874. PMID: 11465480.
 22. Boskey AL, Posner AS. Extraction of a calcium-phospholipid-phosphate complex from bone. *Calcif Tissue Res.* 1976; 19 (4): 273–283. doi: 10.1007/BF02564010. PMID: 3268.
 23. Neishabouri A, Khaboushan AS, Daghigh F, Kajibafzadeh AM, Zolbin MM. Decellularization in Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Evaluation, Modification, and Application Methods. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 10: 805299. doi: 10.3389/fbioe.2022.805299.
 24. Coscas R, Bensussan M, Jacob MP, Louedec L, Massy Z, Sadoine J et al. Free DNA precipitates calcium phosphate apatite crystals in the arterial wall *in vivo*. *Atherosclerosis.* 2017; 259: 60–67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.005.
 25. Глушкова ТВ, Костюнин АЕ. Структура кальцификатов в биопротезах клапанов сердца, консервированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021; 10 (2): 16–24. Glushkova TV, Kostyunin AE. Calcification of bioprosthetic heart valves treated with ethylene glycol diglycidyl ether. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021; 10 (2): 16–24. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-16-24.
 26. Лилли РД. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: МИР, 1969; 645. Lilly RD. Pathohistological technique and practical histochemistry. Moscow: MIR, 1969; 645.

Статья поступила в редакцию 20.01.2025 г.
The article was submitted to the journal on 20.01.2025

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ И РОБОТИЗИРОВАННАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ В АСПЕКТЕ РОДСТВЕННОГО ДОНОРСТВА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ

К.О. Семаш

Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

Мини-инвазивная резекция печени у живого донора – относительно новый подход в хирургии, который может повысить безопасность доноров и способствовать более быстрой реабилитации доноров. После первоначального периода развития данного метода, в течение которого безопасность доноров не была эффективно подтверждена, в настоящее время мини-инвазивный подход дает лучшие результаты, при условии что эти операции проводят опытные хирурги. Важными являются критерии селекции доноров, оснащение клиники и кривая обучения хирургов. В данном обзоре описан текущий статус развития направления лапароскопической и роботической резекции печени у доноров, а также описаны препятствия на пути развития данных хирургических методов.

Ключевые слова: трансплантация печени, прижизненное донорство, лапароскопическая резекция печени, роботическая резекция печени.

LAPAROSCOPIC AND ROBOTIC HEPATECTOMY IN LIVING LIVER DONORS. CURRENT STATE AND PROSPECTS

K.O. Semash

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

Minimally invasive living-donor hepatectomy is a relatively new surgical technique that can improve donor safety and expedite donor rehabilitation. Following an early stage of research where donor safety was not adequately established, the minimally invasive approach nowadays yields better outcomes when carried out by experienced surgeons. Important factors include donor selection criteria, hospital equipment, and surgeon's learning curve. This review describes the current status of laparoscopic and robotic living-donor hepatectomy, along with the challenges facing the advancement of these surgical techniques.

Key words: liver transplantation, living donation, laparoscopic liver resection, robotic liver resection.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени от живого донора стала возможна как альтернатива трупной донации благодаря ряду инновационных операций, разработанных и осуществленных в конце XX столетия. Предпосылками к этому стало быстро растущее количество кандидатов на трансплантацию печени при выраженном дефиците органов. Также у детей с терминальными стадиями заболевания печени, особенно первых лет жизни, не всегда возможно использовать редуцированные трупные графты, или сплит-транс-

плантацию печени, а в некоторых странах, в том числе и в Российской Федерации, нет юридических предпосылок для использования детей в качестве посмертных доноров [1, 2]. Трансплантаты печени, полученные от живых доноров, обеспечивают сравнимую или потенциально лучшую функцию трансплантата и долгосрочную выживаемость, особенно у детей, по сравнению с трансплантацией целой печени или сплит-трансплантацией [3–5]. Также преимуществами трансплантата от прижизненного донора являются прогнозируемое отбором и подготовкой родственных доноров качество паренхимы печени,

Для корреспонденции: Константин Олесяевич Семаш. Адрес: Узбекистан, Ташкент, Яшнабадский р-н, ул. Паркентская, 294. Тел.: +998 (94) 090-89-05. E-mail: mail@doctorsemarsh.com

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

а также плановый характер оперативного вмешательства. Современный уровень гепатобилиарной хирургии и методов консервации органов позволяет получить от прижизненного донора трансплантат высокого качества с минимальными ишемическими и механическими повреждениями [6, 7]. По данным литературы, более 50% всех трансплантаций в педиатрической практике выполняются от живого донора, и прежде всего от родственника [8].

Безопасность доноров является камнем преткновения в донорской хирургии печени. Осложнения после резекции печени вносят основной вклад в заболеваемость доноров. Серьезными осложнениями могут являться билиарные (повреждение желчных протоков, желчеистечение), инфекционные или сосудистые, например кровотечение. Другие факторы, такие как спаечная кишечная непроходимость, послеоперационные грыжи и длительное пребывание в операционной, также могут способствовать заболеваемости доноров [9].

Мини-инвазивная донорская резекция печени была предложена для минимизации осложнений, возникающих у доноров. Потенциальными преимуществами, присущими минимально инвазивному подходу, являются лучшие косметические результаты, уменьшение послеоперационной боли, более быстрое восстановление и более раннее возвращение к повседневной деятельности [10]. Мини-инвазивная донорская резекция (МИДР) была впервые описана во Франции, где Даниэль Черки (Daniel Cherqui) и его коллеги выполнили левостороннюю латеральную секторэктомию у 27-летней женщины с последующей успешной трансплантацией ее ребенку [11]. С этого момента МИДР у доноров стала повсеместно внедряться и распространяться.

Целью данного обзора было описать текущий статус развития направления лапароскопической и роботической резекции печени у доноров, а также выявить препятствия на пути распространения данных хирургических методов.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ

В США трансплантация печени от прижизненно-го донора достигла пика в 2001 году, и число таких операций составило 10% от общего числа трансплантаций печени (ТП) [12]. Однако после серии сообщений об осложнениях у доноров последовало заметное снижение количества выполнения данных операций, практически на 40% [12, 13]. В результате в 2021 году, когда в США были выполнены рекордные 9234 трансплантации печени, только 6,2% реципиентов получили трансплантат от живого донора, причем в основном это были праводольные графты [14]. Эти данные контрастируют с показателя-

ми, которые приводятся для донорства почек. Так, в 2021 году доля родственных донаций почки в США составила 31,1% [15].

В то же время, по данным международного регистра по донорству и трансплантации органов, в азиатских странах, таких как Южная Корея, Турция, Саудовская Аравия и т. д., количество трансплантаций от живых доноров значительно превышает показатели трупной трансплантации. При этом нет разницы по органу донации [16].

По поводу нефрэктомии у живого донора несколько метаанализов и рандомизированных исследований установили, что использование мини-инвазивного (лапароскопического) подхода привело к снижению рисков осложнений, уменьшению послеоперационной боли, а также к более быстрой реабилитации, и как следствие – снижению затрат на лечение [17–19]. Нефрэктомия у живого донора не считается особенно технически сложной процедурой, поскольку почка удаляется неповрежденной, с капсулой, сосудистой ножкой и мочеточником без необходимости разделения паренхимы. С другой стороны, МИДР требует разделения паренхимы, а также резекция печени связана с индивидуальными анатомическими особенностями каждого донора [20]. Эти факторы, особенно анатомическая сложность и размер (толщина) паренхимы, замедлили прогресс в развитии данного хирургического направления [21].

Двумя основными целями минимально инвазивного изъятия трансплантата у живых доноров являются безопасность донора и быстрая реабилитация после операции [22]. Риск смертности и заболеваемости после резекцией печени у живого донора зависит от трех параметров: физиологического статуса (например, сопутствующих заболеваний); объема удаленной паренхимы печени, что напрямую связано с риском развития послеоперационной печеночной недостаточности; объемом интраоперационной кровопотери и последующей потребностью в гемотрансфузии [23]. В результате чтобы свести к минимуму количество осложнений, хирургические бригады, выполняющие данные операции, должны сосредоточиться на качественной селекции доноров, улучшении хирургической техники. По данным мировой литературы, а также по заключению международного консенсуса, посвященного мини-инвазивной донорской резекции печени, который прошел в 2021 году, авторы до сих пор не уверены, смогут ли лапароскопические и роботические технологии достичь этих целей [21, 23].

Тем не менее, по данным систематических обзоров результатов лапароскопического изъятия трансплантата у живых доноров, получено все больше и больше данных о безопасности данного подхода, особенно когда операцию выполняют опытные хирурги. Авторы заключают, что использование лапароскопии

в донорстве печени снижает количество осложнений, дает меньшую кровопотерю и более быструю реабилитацию по сравнению с открытым методом [24–26]. Однако следует отметить, что получение трансплантата печени от живого донора не полностью эквивалентно традиционной гепатэктомии, поскольку сосудистые ножки резецируемой части должны быть максимально бережно сохранены на протяжении [11].

В заявлении Международной консенсусной конференции по лапароскопической резекции печени от 2008 года в Луисвилле говорилось, что МИДР является наиболее противоречивой частью лапароскопической хирургии печени. Безопасность доноров еще не подтверждена, и этот метод ограничен лишь несколькими специализированными центрами из-за сложности проведения операции [27]. На Второй Международной конференции по лапароскопическим резекциям печени, состоявшейся в Мориоке в 2015 году, утверждалось, что МИДР уже не уступает стандартному подходу с точки зрения безопасности доноров, но процедура не была рекомендована из-за отсутствия убедительных данных о послеоперационных осложнениях [28]. После публикаций и сообщений о положительных результатах в Сеуле был проведен экспертный консенсус с целью выработки четких рекомендаций по безопасному широкому внедрению мини-инвазивного подхода в прижизненном донорстве печени [29]. Результаты показали, что МИДР обеспечивает превосходные результаты по сравнению с открытым подходом, при условии что процедура выполняется в крупных центрах хирургическими бригадами с большим опытом как в трансплантации, так и в лапароскопии. Более того, данные из США показывают, что доноры более охотно соглашались на операцию, когда им предлагают мини-инвазивную операцию [30].

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЛАТЕРАЛЬНАЯ СЕКТОРЭКТОМИЯ

В то время как мини-инвазивная резекция печени развивалась с использованием различных вариантов (hand-assisted, laparoscopic-assisted, pure laparoscopic), процедура по изъятию левого латерального сектора (ЛЛС) у живого донора исходно была продемонстрирована исключительно как полностью лапароскопический метод. Все этапы операции (мобилизация, выделение сосудов, рассечение паренхимы) проводились лапароскопически без мануальной ассистенции, а трансплантат изымался через небольшой надлобковый разрез (по Пфанненштилю) [11]. По мнению французского хирурга D. Cherqui, ЛЛС является подходящей анатомической структурой для выполнения полностью лапароскопической резекции из-за его удобного расположения в брюшной полости, мобиль-

ности относительно остальной печени и небольшого числа анатомических вариаций сосудов [31]. После первых успешных демонстраций выполнимости лапароскопической левосторонней латеральной секторэктомии во Франции, Бельгии и Южной Корее безопасность и воспроизводимость процедуры были подтверждены Оливье Скаттоном (O. Scatton) [11, 32–35]. В своей работе Scatton et al. провели анализ 70 лапароскопических изъятий ЛЛС и отметили, что после фазы обучения медиана пребывания в стационаре постепенно уменьшалась, кровопотеря в среднем оставалась на уровне около 50 мл, а осложнения по классификации Clavien–Dindo II степени или выше встречались реже. Однако было подчеркнуто, что для выполнения этой процедуры требуется как минимум два опытных хирурга, чтобы пройти необходимую кривую обучения [35]. Soubrane et al. сравнивали не только хирургические результаты, но и экономические, и пришли к заключению, что мини-инвазивное взятие ЛЛС дает, по крайней мере, равные краткосрочные результаты по сравнению с лапароскопической донорской нефрэктомией [32].

В Российской Федерации программа лапароскопического изъятия ЛЛС стартовала в центре трансплантологии имени академика В.И. Шумакова с 2016 года. С.В. Готье., А.Р. Монахов, К.О. Семаш и соавторы сообщили о меньшей кровопотере и более короткой продолжительности госпитализации, но о более длительном времени операции при полностью лапароскопическом изъятии ЛЛС по сравнению с открытым подходом на этапе становления программы [36]. Однако с развитием направления время операции значительно уменьшилось, осложнений стало меньше в сравнении с открытой операцией, и лапароскопическое изъятие ЛЛС постепенно стало претендовать на метод «золотого стандарта» при выполнении левой латеральной секторэктомии [37–43]. Аналогичные результаты показали прочие авторы по всему миру [44–46].

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЛЕВОСТОРОННЯЯ ГЕМИГЕПАТЭКТОМИЯ

Что касается лапароскопической левосторонней гемигепатэктомии, в настоящее время не было описано ни одного серьезного осложнения, однако опыт подобных хирургических вмешательств ограничен, поскольку левая доля – очень специфический трансплантат с точки зрения трансплантации взрослым и больше применяется в детской практике [26, 41, 47]. Однако японскими авторами описаны серии применения трансплантатов левой доли у взрослых [48, 49]. Авторы отмечают более низкую заболеваемость доноров после этих операций, что они связывают главным образом с меньшим количеством желчных и легочных осложнений. Также они считают, что

трансплантат левой доли может быть выбором для взрослых пациентов, когда коэффициент соотношения массы трансплантата к весу реципиента (GRWR) $>0,8\%$ или находится в промежутке 0,6 и 0,8%, при условии что коэффициент MELD (Model for End Stage Liver Disease) у реципиента менее 15 баллов. Основной риск данных операций – это синдром малой доли (small-for-size syndrome), который в конечном итоге приводит к дисфункции трансплантата у реципиента. Однако именно для доноров не описаны высокие риски.

Аналогичные результаты приводятся в мультинациональном многоцентровом исследовании (Франция, Япония, Южная Корея, Испания, США, Италия), где авторы сравнивают результаты мини-инвазивных правосторонних и левосторонних гемигепатэктомий [50]. Авторы не сообщили о статистически значимой разнице в осложнениях и исходах у доноров правой и левой доли.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПРАВОСТОРОННЯЯ ГЕМИГЕПАТЭКТОМИЯ

Полностью лапароскопическая правосторонняя гемигепатэктомия у прижизненного донора впервые была продемонстрирована в 2010 году в Южной Корее, однако результаты работы были представлены только в 2014 году [51], поэтому считается, что первая правосторонняя гемигепатэктомия была выполнена французским хирургом O. Soubrane в 2013 году, поскольку корейский хирург Han не публиковал свои результаты [23]. Тем не менее техника данной операции была успешно реализована в азиатских странах, прежде всего в Японии и Южной Корее, где прижизненное донорство традиционно превалирует над посмертным [26, 51, 52]. При этом хирургические техники от госпиталя к госпиталю сильно отличались как по расстановке троакаров, так и по самой последовательности хирургических этапов [53, 54].

Несмотря на то что правая доля печени обеспечивает адекватный объем пересаженной паренхимы реципиенту, этот подход вызывает серьезную обеспокоенность по поводу безопасности доноров: Abecassis et al. сообщали о частоте послеоперационных осложнений до 40% [9]. Лапароскопический подход пропагандировался во многих центрах для минимизации этих осложнений. Мини-инвазивная резекция правой доли печени технически сложнее, чем левой, из-за необходимости обширной мобилизации, поскольку правая доля расположена глубоко в поддиафрагмальном пространстве [55]. Именно из-за технических трудностей, присущих этой операции, данная мини-инвазивная процедура развивалась значительно медленнее. На этапе становления применялись гибридные методики (с мануальной ассистенцией) [26, 27, 53]. Даже сейчас опытные хирурги

рекомендуют для многих центров использовать гибридные подходы перед переходом к полностью лапароскопической резекции правой доли [27]. Важно то, что если анатомическая целостность трансплантата находится под угрозой, наиболее правильным решением будет переход в открытый вариант (конверсия).

Тем не менее в Азиатском регионе, особенно в Южной Корее, выполнение лапароскопических гемигепатэктомий у доноров достаточно распространено. Так, в 2018 году был опубликован материал, в котором представлены результаты 172 резекций правых долей у прижизненных доноров, выполненных в клиниках Южной Кореи за период с 2013-го по 2017 год [56]. А в 2021 году опубликована статья, где докладывается о 255 полностью лапароскопических изъятиях правой доли в одном центре [57]. При этом авторы провели сравнение открытых и лапароскопических резекций и показали высокую эффективность мини-инвазивного подхода с точки зрения послеоперационных осложнений, интраоперационной кровопотери и продолжительности госпитализации после операции.

В России первыми о выполнении подобной хирургической операции доложили С.А. Восканян, А.И. Артемьев и соавторы [54], при этом самый большой суммарный опыт донорских правосторонних гемигепатэктомий накоплен в центре трансплантологии имени академика В.И. Шумакова. Так, А.Р. Монахов, К.О. Семаш и соавторы докладывали о 276 лапароскопических донорских резекциях печени на 2022 год, включая 11 случаев полностью лапароскопических изъятий правой доли [41].

СЕЛЕКЦИЯ ДОНОРОВ

Тщательная селекция доноров считается чрезвычайно важной для подготовки к МИДР. Предоперационное обследование включает в себя тщательное медицинское обследование. Особое значение имеют любые сопутствующие сердечно-сосудистые, почечные, легочные заболевания, состояния, связанные с нарушением коагуляции, а также инфекционные заболевания. Многие центры исключают пациентов с артериальной гипертензией и психическими расстройствами, несмотря на возможность консервативной коррекции [7, 58, 59]. Кроме того, всегда используются стандартные функциональные тесты печени, серологические исследования на гепатиты В и С, а также обследование органов грудной клетки и брюшной полости. Также обязательно выполняется трехфазная компьютерная томография печени с внутривенным контрастированием для волюметрии печени и оценки кровоснабжения потенциального графта.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) обеспечивает визуализацию желчного дерева и может определить подходящую точку разделе-

ния печеночного протока, особенно при вариантной анатомии желчных протоков (табл. 1). Неправильная интерпретация анатомии желчевыводящих путей может потребовать интраоперационной холангиографии, однако она требует опыта, дополнительных затрат и удлиняет время операции [60].

Тем не менее в последние годы стала активно применяться технология флуоресцентной холангиографии с использованием индоцианинового зеленого. Она помогает более детально визуализировать желчные протоки при выполнении лапароскопической резекции печени [26, 61]. Также описаны методики использования метиленового синего для контроля желчеистечения [46].

Хирурги разных центров определяют разные анатомические критерии селекции потенциального донора печени. Так, Kim et al. рассматривали только доноров, у которых был один длинный правый печеночный проток, одна артерия и стандартная анатомия воротной вены (табл. 1) [62]. Они также исключали доноров, масса правой доли которых превышала 650 г. Готье и соавторы считали раздельное впадение вен 2-го и 3-го сегментов противопоказанием для изъятия ЛЛС, поскольку это могло вызвать трудности при наложении сшивающего аппарата и привести к интраоперационному кровотечению, однако с накоплением опыта это перестало быть противопоказанием [36, 39]. Rotellar et al. считают, что транс-

плантат правой доли должен иметь одну артерию, одну воротную вену и один желчный проток, но при этом допустимы вариации, и каждого донора следует рассматривать в индивидуальном порядке [63].

Вариантная анатомия воротной вены (табл. 1) раньше считалась противопоказанием для кандидатов на выполнение мини-инвазивной резекции, однако есть сообщения, которые показали обнадеживающие результаты даже для этих доноров [57, 64].

КРОВОПОТЕРЯ

Сильным препятствием в развитии мини-инвазивного подхода в донорской хирургии печени являлась сложность и ограниченность в подходах при развитии интраоперационных кровотечений. С развитием технологий и хирургической техники в последние три десятилетия удалось значительно снизить кровопотерю и уменьшить частоту гемотрансфузии во время лапароскопических резекций печени [22, 74, 75].

Бережное рассечение паренхимы и эффект пневмоперитонеума (т. е. эффект тампонады на рассеченную поверхность за счет повышенного внутрибрюшного давления) способствовали минимальной кровопотере во время мини-инвазивных донорских резекций, поскольку основным источником кровотечения является венозный обратный ток [35]. Так, O. Scatton предлагает временно повысить давление пневмоперитонеума до 14–16 мм рт. ст. с целью контроля и минимизации кровотечения [35]. Наибольший риск интраоперационного кровотечения возникает при рассечении паренхимы. При мини-инвазивном подходе этот этап выполняется очень точно и под увеличением. Пересечение печеночной вены также имеет решающее значение, поскольку соскальзывание сосудистого зажима или дефект сосудистого степлера может привести к массивному кровотечению [39, 76].

Результаты сравнительных исследований традиционного и мини-инвазивного подхода показали более низкую кровопотерю при мини-инвазивном подходе [36, 45, 71, 77] или равнозначную кровопотерю [30, 57, 64, 69]. Однако авторы подчеркнули, что отсутствие статистически значимой разницы в кровопотере было связано с неадекватным размером выборки [30]. Следовательно, очередным преимуществом мини-инвазивного подхода можно считать меньшую кровопотерю в сравнении с традиционным доступом.

КОНВЕРСИИ

Любой инцидент, который может поставить под угрозу безопасность донора или целостность трансплантата, является показанием для конверсии в открытую операцию. Конверсия сама по себе не является осложнением, но подразумевает, что во время процедуры произошло какое-то неблагоприятное

Таблица 1

Вариантная анатомия желчных протоков и воротной вены

Anatomical variation of the bile ducts and portal vein

Вариантная анатомия желчных протоков	
A	Стандартная бифуркация (57%)
B	Трифуркация (12%)
C	Правый передний (C1, 16%) или правый задний (C2, 4%) проток, впадающий в общий печеночный проток
D	Правый задний (D1, 5%) или правый передний (D2, 1%) проток, впадающий в левый печеночный проток
E	Отсутствие конfluence печеночных протоков (3%)
F	Впадение правого заднего протока в пузырный проток (2%)
Вариантная анатомия воротной вены	
I	Стандартная бифуркация
II	Трифуркация
III	Правая задняя ветвь как первая ветвь ствола воротной вены.
IV	Ветвь VII сегмента идет как отдельная ветвь правой воротной вены
V	Ветвь VI сегмента идет как отдельная ветвь правой воротной вены

событие. Наиболее частыми описанными причинами конверсий в открытый доступ были трудности с дифференциацией анатомии желчных протоков или ворот печени и повреждение сосудов, которое привело к значительному кровотечению. Также описаны случаи плохой визуализации у доноров с избыточным весом, что также потребовало конверсии [50].

Scatton et al. сообщили о 4 конверсиях (6%) из 70 операций, из которых 69 были изъятием ЛЛС и 1 – левой доли. Причинами конверсии были повреждение левой ветви воротной вены, плохая экспозиция и неуверенность в анатомии желчевыводящих путей. Ни одна из конверсий не была связана с острым или неконтролируемым кровотечением или необходимостью переливания крови, и у всех доноров выздоровление прошло без осложнений [35]. А.Р. Монахов и соавторы сообщили о двух конверсиях (1,2%) из 164 операций по изъятию ЛЛС, случаи конверсии были связаны с перекрытием левой ветви воротной вены клипсой и продольным разрывом левой печеночной вены, все доноры также были выписаны без осложнений. Исходы у реципиентов также были без особенностей [39].

Choi et al. описывали конверсии при выполнении мануально-ассистированных резекций правой доли. Так, по их наблюдениям, уровень конверсий составил 6,7% (4 из 60), а причинами конверсии стали повреждения правой печеночной вены и вены надпочечника [65].

Soubrane и его коллеги описывают коэффициент конверсии в 4,1% при 17 конверсиях из 412 мини-инвазивных донорских резекций, при этом причиной конверсии были повреждения воротной вены, трудности в мобилизации ворот печени и определения важных структур, проходящих в толще печеночно-двенадцатиперстной связки [50].

Rhu докладывают о 5,0% конверсий по причине травматизации воротной вены, выявленного стеатоза печени донора во время интраоперационной биопсии и повреждения нижней полой вены [57].

КРИВАЯ ОБУЧЕНИЯ И ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ

Основным препятствием на пути глобального распространения лапароскопического подхода в донорстве печени является то, что помимо технического оснащения он требует значительного опыта как в хирургии печени, так и в лапароскопической хирургии. Многонациональное исследование показало, что 65,6% хирургов выполнили >50 не донорских лапароскопических резекций, а 43,8% выполнили >50 открытых донорских резекций перед первой мини-инвазивной резекцией печени у донора [29]. Кривая обучения у хирургов во многом зависит от умения бережно разделять паренхиму печени и контролировать кровотечения. Также считается, что наибольшее время хирург тратит на обучение выделения сосу-

дистых структур и мобилизацию [59]. В нескольких сообщениях подчеркивается, что для достижения оптимальных результатов требуется минимум 15–60 процедур, в зависимости от того, какой фрагмент печени будет резецирован [39, 86]. Так, Scatton et al. показали, что для достижения оптимального гемостаза и снижения времени операции необходим опыт проведения как минимум 20 операций [35]. Аналогичный результат продемонстрировали А.Р. Монахов с коллегами в своем исследовании [39].

Мини-инвазивная донорская резекция имеет тенденцию длиться дольше, особенно в период обучения хирургов [39, 45, 62, 69]. Baker et al. обнаружили связь между увеличением индекса массы тела и увеличением времени операции, тогда как Rhu et al. подчеркнули, что после первых 100 операций время хирургического вмешательства сократилось вне зависимости от массы тела донора [30, 77].

Однако следует отметить, что определение критерия обучаемости для одного хирурга невозможно, поскольку опыт и результаты варьируются в зависимости от разных хирургических бригад. Rhu et al. доложили об отсутствии изменений во времени хирургического вмешательства от первого ко второму квартилю с течением времени, но сообщили о значительном его уменьшении от второго к третьему квартилю и от третьего к четвертому. Его команде удалось значимо сократить время операции после 50 лапароскопических операций [77]. Чтобы определить кривую обучения, корейский хирург Lee использовал две переменные: интраоперационную кровопотерю и время операции. Период обучения определялся как время, затраченное на достижение плато по этим двум параметрам. Они показали, что фаза накопления опыта начиналась после 15-й операции со значительно меньшей кровопотерей и временем, затраченным на проведение операции [87].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Как уже было сказано выше, безопасность донора является основным критерием при выполнении донорских резекций печени. По данным исследования, проведенного в Оксфордском университете, 30-дневного амбулаторного наблюдения после операции у донора недостаточно, такое наблюдение недооценивает заболеваемость доноров после резекции печени. Донорам рекомендуется 90-дневное амбулаторное наблюдение [66].

Классификация Clavien–Dindo хотя и широко используется, при этом имеет тенденцию учитывать только наиболее тяжелые осложнения и не учитывает другие менее тяжелые осложнения у одного и того же пациента [67]. Разработанный на основании классификации Clavien–Dindo новый метод Comprehensive Complication Index (комплексный индекс осложнений) суммирует все послеоперационные осложнения

и представляет собой наиболее чувствительный инструмент для оценки реальной тяжести осложнений, связанных с проведенной операцией [68].

Частота осложнений при мини-инвазивных донорских резекциях печени колеблется от 0 до 40%, при этом в большинстве исследований она находится в пределах 10–26% [50, 57, 69, 70]. Наиболее частыми осложнениями являются раневые осложнения, плевральный выпот, желчеистечение или билиарная стриктура (табл. 2).

В большинстве отчетов не было выявлено статистически значимой разницы в частоте осложнений между малоинвазивным и открытым подходом, но это можно объяснить небольшим размером выборки. Rhu et al. отметили интересный факт, что осложнения были значительно выше во время первого квартала операций, что отражает потенциальные трудности из-за неопытности хирурга при использовании мини-инвазивного подхода [57]. Broering также сообщает, что частота осложнений снизилась с 26,7 до 9,7% после наработки соответствующего хирургического навыка [45]. Частота осложнений сильно не различалась у доноров правой и левой доли [50]. Также частота осложнений у доноров была сопоставима при сравнении результатов операций у доноров с вариантной и стандартной анатомией воротной вены [57].

Билиарные осложнения являются одними из наиболее серьезных при мини-инвазивной донорской резекции печени. Takahara et al. доложили о трех случаях желчеистечения, несмотря на то что каждая культя желчного протока была дважды клипширована и в конце операции выглядела совершенно обычно, признаки желчеистечения отсутствовали [71]. Ав-

торы предполагают, что клипсы отпали по причине некроза культи желчного протока с последующим развитием желчного затека.

Что касается раневых осложнений, открытая резекция (особенно резекция правой доли) у донора требует большого разреза с обширным мышечным разрезом, что приводит к боли в течение нескольких дней и дискомфорту в течение нескольких недель [11]. Во время этого разреза чувствительные нервные окончания (вентральные ветви межреберных нервов T8 и T9) пересекаются, что может привести к потере чувствительности передней брюшной стенки. Напротив, надлобковые разрезы обычно хорошо переносятся без последствий, а послеоперационные грыжи встречаются редко. Кроме того, они практически незаметны, если расположены достаточно низко в области лобковых волос [11]. Необходимо соблюдать осторожность при наложении швов при закрытии брюшной стенки, так как может произойти травма мочевого пузыря [20]. Небольшие разрезы, выполняемые для установки троакаров, предрасполагают к местной ишемии и раневым инфекциям, однако эти осложнения при мини-инвазивном подходе встречаются гораздо реже, чем при традиционном подходе [72].

Теоретически существует риск газовой эмболии из-за пневмоперитонеума. Однако пневмоперитонеум создается путем инсuffляции углекислого газа, растворимость которого выше, чем у азота. Несколько экспериментальных исследований установили, что абсорбция углекислого газа в системный кровоток не связана с гемодинамической нестабильностью [27].

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

А.Р. Монахов, К.О. Семаш в своих работах применяли аналоговую шкалу оценки боли у доноров после открытых и лапароскопических резекций печени и сообщают о более низком болевом синдроме у доноров, перенесших лапароскопическое изъятие трансплантата [26, 39]. Kurosaki et al. использовали меньшую дополнительную анальгезию у доноров, оперированных мини-инвазивно, по сравнению с пациентами, перенесшими открытую резекцию печени [78]. Уменьшение дозировки или более короткое время использования анальгетиков также было показано в серии работ у доноров, которым выполняли мини-инвазивную резекцию печени [45, 62, 65, 69].

ВРЕМЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Продолжительность послеоперационного пребывания во многом зависит от политики учреждения и системы здравоохранения. В восточных странах, таких как Япония и Южная Корея, политика заключается в том, чтобы доноров госпитализировали до тех пор, пока они не смогут вернуться к нормальной пов-

Таблица 2

Известные осложнения после мини-инвазивной донорской резекции печени (по классификации Clavien–Dindo)

Reported complications of minimally invasive living donor hepatectomy (Clavien–Dindo classification)

I	Лихорадка, гастроэнтерит, язва желудка, затылочная алопеция, пневмоторакс без дренирования, раневая инфекция, надлобковая гематома, динамическая кишечная непроходимость, нейропраксия рук, ателектаз, транзиторная нейтропения
II	Гастростаз, легочная инфекция, инфаркт IV сегмента печени, стеноз желчных протоков, панкреатит, цистит, послеоперационная грыжа размером с порт
IIIa	Желчеистечение, скопление жидкости, повреждение мочевого пузыря, тромбоз или стеноз воротной вены
IIIb	Абдоминальный абсцесс, внутрибрюшное кровотечение

седневной деятельности [59]. Кроме того, некоторые восточные национальные системы здравоохранения не требуют выписки пациентов даже после того как они выздоровели после операции [57, 76, 79]. В западных странах, похоже, существует расширенный протокол восстановления. В нескольких отчетах не отмечается статистически значимого уменьшения продолжительности пребывания между мини-инвазивным и открытым подходом [30, 80]. Однако в большинстве центров продолжительность пребывания в группе мини-инвазивного изъятия трансплантата было короче [39, 45, 57].

Результаты лапароскопических донорских резекций печени, выполненных в различных трансплантационных центрах, приведены в табл. 3.

Что касается стоимости лечения, материальные затраты при выполнении мини-инвазивных резекций были выше. Baker сообщает, что несмотря на высокие затраты на саму операцию, эти затраты компенсировались более низкими затратами, связанными со временем госпитализации [30]. Китайские коллеги приводят противоположные результаты. В их серии наблюдений мини-инвазивная операция у доноров оказалась значительно более дорогой процедурой, чем открытая процедура [69].

РЕЗУЛЬТАТЫ У РЕЦИПИЕНТОВ

Следует отметить, что результаты хирургических вмешательств у доноров не следует оценивать отдельно от результатов у реципиентов. Например, при трансплантации почки Troppmann et al. выяснили, что лапароскопическая нефрэктомия связана с задержкой функции трансплантата и увеличением частоты острого отторжения. Причины этой находки неясны, но возможным фактором является гемодинамическое нарушение в сосудистой сети почек из-за давления пневмоперитонеума [73]. С другой стороны, почти во всех исследованиях, сравнивающих лапароскопическое изъятие трансплантата с открытой донорской резекцией, авторы не обнаружили никакой разницы между малоинвазивным и традиционным подходом с точки зрения сосудистых и желчных осложнений, выживаемости трансплантата и общей выживаемости реципиентов [26, 36, 39, 45, 46, 63, 94]. Мини-инвазивный подход не увеличивал рисков для реципиента даже в случае вариантной анатомии воротной вены [57]. Hong et al. были единственной командой, которая отметила более высокий уровень билиарных осложнений у реципиентов, получивших графт от доноров, оперированных мини-инвазивно. Авторы считают, что, вероятнее всего, это было связано с более длительным временем тепловой ишемии и количеством желчных протоков, полученных на трансплантате [64].

РОБОТИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДОНОРОВ

Роботическая резекция в донорстве печени гораздо менее распространена, чем лапароскопическая, но она считается безопасной и осуществимой в руках опытных специалистов. Первое роботическое изъятие трансплантата было произведено итальянским хирургом Giulianotti и его коллегами в 2012 году. Операцию провели с использованием аппарата Da Vinci Robotic Surgical System 53-летнему мужчине, у него изъяли правую долю печени для последующей трансплантации его 61-летнему брату [26, 81].

По сравнению с лапароскопическим подходом эволюция роботического происходит медленно. Потенциальными преимуществами являются расширенный и более стабильный обзор, а также более высокая точность движений. Хирургическая система Da Vinci может вращаться во всех направлениях, что обеспечивает более широкий диапазон движений по сравнению с человеческой рукой. Это позволяет проводить манипуляции и накладывать швы в подпеченочном пространстве под углами, которые невозможны с помощью обычных инструментов. Из минусов – у хирурга отсутствует тактильная обратная связь. Также успех операции зависит от уровня обучения ассистента, который меняет роботизированные инструменты во время рассечения паренхимы [82].

Последние исследования показали, что роботизированная резекция печени осуществима и дает такие же краткосрочные результаты, как и лапароскопическая процедура, но с более высокими затратами, поскольку медицинское страхование обычно не покрывает такие высокотехнологичные операции [70]. Еще одним препятствием для распространения этой методики является необходимость высокой специализации центра и хирургических инструментов, поскольку во время роботизированной хирургии печени можно использовать только ультразвуковые скальпели, клипсы Gem-o-lock и степлеры, нет возможности использовать кавитронные ультразвуковые диссекторы [83]. Тем не менее сообщается не только о донорской резекции при помощи робота, но и о робот-ассистированной имплантации трансплантата [91].

Два исследования, в которых сравнивали роботическую резекцию печени с открытой донорской резекцией, обнаружили не меньшую эффективность робот-ассистированного подхода с точки зрения осложнений и интраоперационной кровопотери [83, 84].

В настоящее время нет данных, указывающих на превосходство роботизированного подхода по сравнению с открытым или лапароскопическим доступом. Troisi et al. не обнаружили какого-либо сверхъестественного результата, оправдывающего более

Таблица 3

Результаты лапароскопического изъятия фрагментов печени в различных трансплантологических центрах

Results of laparoscopic hepatectomy at different transplant centers

Автор	Количество операций	Фрагмент изъятия	Время операции, минут (диапазон)	Кровопотеря, миллилитров	Конверсии, n (%)	Кривая обучения, количество операций	Осложнения (C–D), количество	Время госпитализации, дни (диапазон)
Soubrane et al., 2006 [32]	16	ЛЛС	320 ± 67	18,7 ± 44,2	1 (6,25)	Не оценивалась	I – 2 IIIb – 1	11,0 ± 2,7
Kim et al., 2011 [34]	11	ЛЛС	330 ± 68	396 ± 72	0	Не оценивалась	0	6,9 ± 0,3
Yu et al., 2012 [88]	15	ЛЛС	331,3 ± 63	410,0 ± 71,2	0	Не оценивалась	0	7,1 ± 0,8
Scatton et al., 2015 [35]	70	ЛЛС – 69 ЛД – 1	308 (180–555)	50 (10–500)	4 (6)	20	I – 9 II – 2 IIIa – 4 IIIb – 1	4
Soubrane et al., 2015 [20]	124	ЛЛС	308 (180–555)	50 (10–500)	4 (3,2)	Ускорение времени операции	I – 6 II – 15 IIIa – 6	6,3 (2–18)
Broering et al., 2018 [45]	72	ЛЛС	293 (192–420)	100 (50–600)	3 (4,8)	15	I и II – 3 IIIa – 1	4,1 ± 1,33
Gautier et al., 2018 [37]	37	ЛЛС	277,9 ± 16,3	96,8 ± 16,5	0	Ускорение времени операции	IIIb – 1	4 ± 0,4
Семаш [26]	100	ЛЛС	262 ± 60	85 ± 68	1 (1)	Ускорение времени операции	II – 1 IIIa – 1 IIIb – 1	4,5 ± 1,6
Monakhov et al., 2021 [39]	164	ЛЛС	227,5 (140–400)	50 (20–400)	2 (1,2)	37	II – 2 IIIa – 2 IIIb – 1	5 (2–14)
Kwon et al., 2018 [56]	54	ПД – 41 РПД – 10 ЛД – 3	436 (294–684)	300 (10–850)	4 (7,4)	20	I и II – 9 IIIa – 6 IIIb – 3	10 (7–27)
Takahara et al., 2017 [71]	54	ПД	454,93 ± 85	81,07 ± 52,78	1 (1,9)	40	I и II – 6 IIIa – 4	8,43 ± 1,65
Park et al., 2019 [89]	91	ПД	345 ± 225	300 ± 200	5 (5,5)	30	I и II – 2 IIIa – 11 IIIb – 3	10 ± 3
Rhu et al., 2021 [57]	255	ПД	261 (230–325)	200 (150–300)	5 (2)	Не оценивалась	I – 7 II – 20 IIIa – 11 IIIb – 4	8,87 ± 3,00
Soubrane et al., 2022 [50]	412	ЛД – 164 ПД – 248	424 (240–850)	410 (10–3550)	17 (4,1)	Ускорение времени операции	I и II – 70 III и IV – 38	10 (2–50)
Seo et al., 2022 [90]	376	ПД	260,9 ± 66,1	257,8 ± 194,6	Не описано	Ускорение времени операции	I и II – 10 IIIa и IIIb – 19	7,2 ± 2,4

Примечание. ЛЛС – левый латеральный сектор; ЛД – левая доля; ПД – правая доля; РПД – расширенная правая доля; C–D – Clavien–Dindo (классификация осложнений).

Note. ЛЛС – left lateral sector; ЛД – left lobe; ПД – right lobe; РПД – extended right lobe; C–D – Clavien–Dindo classification.

высокую стоимость роботизированного подхода по сравнению с лапароскопическим [85]. Они также подчеркнули, что конверсия при роботизированной резекции занимает больше времени, чем при лапароскопическом подходе. Поэтому крайне важно применить все лапароскопические методы для остановки неожиданного кровотечения перед конверсией.

Что касается кривой обучения в роботической донорской хирургии, Broering et al. утверждают, что роботизированная гемигепатэктомия занимает короткий период обучения: этап освоения достигается за 15 процедур [83]. Chen et al. подошли более размеренно к обучению и разделили кривую на три фазы: начинающий хирург (1–15 операций), обученный хирург (15–25 операций) и опытный хирург (25–52 операции). Эффект обучения был продемонстрирован сокращением времени операции и пребывания доноров в стационаре после 1-й фазы обучения. После второй фазы обучения уменьшалась кровопотеря. Также авторы отмечают, что наличие двойной консоли управления роботом предлагает безопасную форму обучения, поскольку куратор (учитель) может помогать хирургу во время операции и брать на себя управление, если это необходимо [84, 92].

Самый большой опыт по робот-ассистированной резекции печени у доноров в настоящий момент сосредоточен в госпитале King Faisal Specialist Hospital and Research Center (KFSHRC) в Саудовской Аравии. Хирурги этого госпиталя доложили о 61 изъ-

ятии ЛЛС, 34 изъятиях левой доли и 80 изъятиях правой доли [95]. Суммарный мировой опыт представлен в табл. 4.

В любом случае роботизированный подход по-прежнему очень ограничен в географическом пространстве и требует гораздо большего опыта, чем лапароскопия. Предстоящее внедрение новых роботизированных систем, поддерживающих тактильную обратную связь, или кавитронных ультразвуковых хирургических диссекторов будет способствовать дальнейшему распространению роботизированной резекции печени у доноров.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ

Основными препятствиями к развитию и повсеместному внедрению направления мини-инвазивной донорской хирургии печени являются недостаток материально-технической базы клиник, отсутствие соответствующих навыков у хирургов и препятствия со стороны клиники. Также нет единообразного и стандартизированного подхода к осуществлению операции, в каждом центре хирургические подходы свои [53]. Создание международного реестра мини-инвазивных донорских операций и внедрение стандартизированной хирургической техники поможет в обучении хирургов по всему миру.

Также новые технологии внедряются в медицину постоянно. Одна из новых технологий, которую уже начинают применять в лапароскопической хирургии,

Таблица 4

Результаты робот-ассистированного изъятия фрагментов печени в различных трансплантологических центрах

Results of robot-assisted living-donor hepatectomy at different transplant centers

Автор	Количество операций	Фрагмент изъятия	Время операции, минут (диапазон)	Кровопотеря, миллилитров	Конверсии, n (%)	Кривая обучения, количество операций	Осложнения (C–D), количество	Время госпитализации, дни (диапазон)
Chen et al., 2016 [92]	16	ПД	596 (353–753)	169 (50–500)	0	15	IIIa – 1	7 (6–8)
Broering et al., 2020 [83]	35	ПД	504 ± 73,5	250 (100–800)	0	15	I и II – 2	5,3 (3–12)
Binoj et al., 2020 [93]	51	ПД	536,8 ± 73,4	530,39 ± 222,72	0	Не описано	Не описано	8,27 ± 3,0
Rho et al., 2020	52	ПД	493,6	109,8	2 (3,8)	Ускорение времени операции	I и II – 8 IIIa и IIIb – 2	
Broering et al., 2020 [95]	175	ЛЛС – 61 ЛД – 34 ПД – 80	424 (177–693)	138,1 (20–1000)	2 (1,14)	Не оценивалась	I и II – 12	4,3 (2–22)
Troisi et al., 2021 [85]	25	ЛЛС	290	100	0	15	0	3 ± 0,3

Примечание. ЛЛС – левый латеральный сектор; ЛД – левая доля; ПД – правая доля; РПД – расширенная правая доля; C–D – Clavien–Dindo (классификация осложнений).

Note. ЛЛС – left lateral sector; ЛД – left lobe; ПД – right lobe; РПД – extended right lobe; C–D – Clavien–Dindo classification.

в том числе и гепатобилиарной, – это технология дополненной реальности. Хирург, используя специальные очки дополненной реальности, может видеть в мониторе не только операционное поле, но еще и сосудистые структуры, которые подгружаются, используя данные МСКТ и технологию виртуальной реальности. Прототипы уже существуют и проходят апробацию [96–98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прижизненное донорство вносит существенный вклад в расширение пула донорских органов. Минимально инвазивные подходы в резекции печени потенциально могут дать возможность увеличить количество трансплантаций от живых доноров ввиду ряда преимуществ. К таким преимуществам относятся меньшая кровопотеря во время операции, менее выраженный болевой синдром, быстрая реабилитация и небольшой процент осложнений. В руках опытных хирургов данный подход безопасен не только для доноров, но и для реципиентов, поскольку качество трансплантата не становится хуже после мини-инвазивного изъятия. Данное направление является перспективным, однако далеко не во всех трансплантологических центрах есть возможность выполнять такие операции. В основном препятствиями к развитию мини-инвазивных донорских резекций являются недостаточное оснащение клиники и консервативность хирургов. При этом на этапе внедрения программы мини-инвазивного изъятия трансплантата печени важно помнить о необходимости опыта в гепатобилиарной хирургии и о наличии наставника, который может помочь с обучением.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Монахов АР, Цирульников ОМ, Латыпов РА, Джанбеков ТА, Мещеряков СВ и др. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (3): 162–170. Gautier SV, Monakhov AR, Tsirulnikova OM, Latypov RA, Dzhanbekov TA, Mescheryakov SV et al. Split liver transplantation: a single center experience. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020; 48 (3): 162–170. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-031>.
2. Ghobrial RM, Amersi F, Busuttil RW. Surgical advances in liver transplantation. Living related and split donors. *Clin Liver Dis*. 2000; 4 (3): 553–565. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70126-4](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70126-4).
3. Austin MT, Feurer ID, Chari RS, Gorden DL, Wright JK, Pinson CW. Survival after pediatric liver transplantation: why does living donation offer an advantage? *Arch Surg*. 2005; 140 (5): 465–470; discussion 470–471. <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.5.465>.
4. Bourdeaux C, Darwish A, Jamart J, Tri TT, Janssen M, Lerut J et al. Living-related versus deceased donor pediatric liver transplantation: a multivariate analysis of technical and immunological complications in 235 recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7 (2): 440–447. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01626.x>.
5. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant*. 2013; 13 (7): 1830–1839. <https://doi.org/10.1111/ajt.12276>.
6. Semash K, Janbekov T, Akbarov M, Usmonov A, Gaibullaev T. Stages of preparation and examination of related liver donors and their perioperative management. *Coloproct*. 2023; (1): 41–54. <https://doi.org/10.56121/2181-4260-2023-1-41-54>.
7. Семаш КО, Джанбеков ТА, Акбаров ММ, Усманов АА, Повлонниезов ХГ. Прижизненное донорство фрагментов печени. Рекомендации по селекции и обследованию родственных доноров фрагмента печени. Ташкент, 2023; 24. Semash KO, Dzhanbekov TA, Akbarov MM, Usmanov AA, Povlonnietsov KhG. Prizhiznennoe donorstvo fragmentov pecheni. Rekomendatsii po selektsii i obsledovaniyu rodstvennykh donorov fragmenta pecheni. Tashkent, 2023; 24. <https://search.rads-doi.org/project/10145/index> (дата обращения: 13.02.2024). <https://doi.org/10.61726/4427.2024.11.78.001>.
8. Quirino L, Jan PL. Living-Related Liver Transplantation. Progress, Pitfalls, and Promise. *Regen Med Appl Organ Transplant*. 2014; 283–298. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398523-1.00021-5>.
9. Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR, Samstein B et al. A2ALL Study Group. Complications of living donor hepatic lobectomy – a comprehensive report. *Am J Transplant*. 2012; 12 (5): 1208–1217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03972.x>.
10. Novitsky YW, Litwin DE, Callery MP. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2004 Oct; 18 (10): 1411–1419. <https://doi.org/10.1007/s00464-003-8275-x>.
11. Cherqui D, Soubrane O, Husson E, Barshasz E, Vignaux O, Ghimouz M et al. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. *Lancet*. 2002 Feb 2; 359 (9304): 392–396. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07598-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07598-0).
12. Organ Procurement and Transplantation network [Internet]. Liver Donors Recovered in the U.S. by Donor Type. (дата обращения: 13.02.2024). <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>.
13. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH et al. A2ALL Study Group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008 Aug; 135 (2): 468–476. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.018>.
14. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Re-

- port: Liver. *Am J Transplant*. 2023 Feb; 23 (2 Suppl 1): S178–S263. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.02.006>.
15. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Bradbrook K, Lar-kin L, Weiss S et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2023; 23 (2 Suppl 1): S21–S120. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.02.004>.
 16. International Registry in Organ Donation and Trans-plantation [Internet]. Final Numbers in 2022. (дата обращения: 13.02.2024) <https://www.irodat.org>.
 17. Nanidis TG, Antcliffe D, Kokkinos C, Borysiewicz CA, Darzi AW, Tekkis PP, Papalois VE. Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2008 Jan; 247 (1): 58–70. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318153fd13>.
 18. Yuan H, Liu L, Zheng S, Yang L, Pu C, Wei Q, Han P. The safety and efficacy of laparoscopic donor nephrectomy for renal transplantation: an updated meta-analysis. *Transplant Proc*. 2013 Jan-Feb; 45 (1): 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.07.152>.
 19. Nicholson ML, Kaushik M, Lewis GR, Brook NR, Ba-gul A, Kay MD et al. Randomized clinical trial of laparo-scopic versus open donor nephrectomy. *Br J Surg*. 2010 Jan; 97 (1): 21–28. <https://doi.org/10.1002/bjs.6803>.
 20. Soubrane O, de Rougemont O, Kim KH, Samstein B, Mamode N, Boillot O et al. Laparoscopic Living Donor Left Lateral Sectionectomy: A New Standard Practice for Donor Hepatectomy. *Ann Surg*. 2015 Nov; 262 (5): 757–761; discussion 761–763. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001485>.
 21. Cherqui D, Ciria R, Kwon CHD, Kim KH, Broering D, Wakabayashi G et al. Expert Consensus Guidelines on Minimally Invasive Donor Hepatectomy for Living Donor Liver Transplantation From Innovation to Im-plementation: A Joint Initiative From the International Laparoscopic Liver Society (ILLS) and the Asian-Paci-fic Hepato-Pancreato-Biliary Association (A-PPBA). *Ann Surg*. 2021 Jan 1; 273 (1): 96–108. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004475>.
 22. Семаш КО, Джанбеков ТА, Акбаров ММ, Усма-нов АА, Повлонниев ХГ. Прижизненное донорство фрагментов печени. Тактика ведения родственных доноров фрагмента печени в условиях стационара, а также амбулаторно после резекции печени. Ташкент, 2023; 21. Semash KO, Dzhanbekov TA, Akbarov MM, Us-manov AA, Povlonnizov KhG. Prizhiznennoe donorstvo fragmentov pecheni. Taktika vedeniya rodstvennykh donorov fragmenta pecheni v usloviyakh statsionara, a takzhe ambulatorno posle rezektsii pecheni. Tashkent, 2023; 21. [https://search.rads-doi.org/project/10146/in-dex](https://search.rads-doi.org/project/10146/index) (дата обращения: 15.02.2024). <https://doi.org/10.61726/7507.2024.31.90.001>.
 23. Soubrane O, Perdigo Cotta F, Scatton O. Pure la-paroscopic right hepatectomy in a living donor. *Am J Transplant*. 2013 Sep; 13 (9): 2467–2471. <https://doi.org/10.1111/ajt.12361>.
 24. Nguyen KT, Marsh JW, Tsung A, Steel JJ, Gamblin TC, Geller DA. Comparative benefits of laparoscopic vs open hepatic resection: a critical appraisal. *Arch Surg*. 2011 Mar; 146 (3): 348–356. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.248>.
 25. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabaya-shi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg*. 2016 Apr; 263 (4): 761–777. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001413>.
 26. Семаш КО. Лапароскопическое изъятие левого лате-рального сектора печени у прижизненного донора: дис. ... канд. мед. наук. М., 2020; 113. Semash KO. Laparoskopicheskoe iz'yatie levogo lateral'nogo sekto-ra pecheni u prizhiznennogo donora: dis. ... kand. med. nauk. M., 2020; 113. <https://doi.org/10.61726/5567.2024.63.97.001>.
 27. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Ianniti D, Dagher I et al. World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg*. 2009 Nov; 250 (5): 825–830. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181b3b2d8>.
 28. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Ka-neko H, Han HS et al. Recommendations for laparosco-pic liver resection: a report from the second internati-onal consensus conference held in Morioka. *Ann Surg*. 2015 Apr; 261 (4): 619–629. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001184>.
 29. Rotellar F, Ciria R, Wakabayashi G, Suh KS, Cherqui D. On behalf of the WS-MIDH collaborative group. World Survey on Minimally Invasive Donor Hepatectomy: A Global Snapshot of Current Practices in 2370 Cases. *Transplantation*. 2022 Jan 1; 106 (1): 96–105. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003680>.
 30. Baker TB, Jay CL, Ladner DP, Preczewski LB, Clark L, Holl J, Abecassis MM. Laparoscopy-assisted and open living donor right hepatectomy: a comparative stu-dy of outcomes. *Surgery*. 2009 Oct; 146 (4): 817–823; discussion 823–825. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.05.022>.
 31. Cherqui D. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg*. 2003 Jun; 90 (6): 644–646. <https://doi.org/10.1002/bjs.4197>.
 32. Soubrane O, Cherqui D, Scatton O, Stenard F, Ber-nard D, Branchereau S et al. Laparoscopic left lateral sectionectomy in living donors: safety and reproducibi-ility of the technique in a single center. *Ann Surg*. 2006 Nov; 244 (5): 815–820. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000218059.31231.b6>.
 33. Troisi R, Debruyne R, Rogiers X. Laparoscopic living donor hepatectomy for pediatric liver transplantation. *Acta Chir Belg*. 2009 Jul-Aug; 109 (4): 559–562. <https://doi.org/10.1080/00015458.2009.11680486>.
 34. Kim KH, Jung DH, Park KM, Lee YJ, Kim DY, Kim KM, Lee SG. Comparison of open and laparoscopic live donor left lateral sectionectomy. *Br J Surg*. 2011 Sep; 98 (9): 1302–1308. <https://doi.org/10.1002/bjs.7601>.
 35. Scatton O, Katsanos G, Boillot O, Goumard C, Ber-nard D, Stenard F et al. Pure laparoscopic left lateral sectionectomy in living donors: from innovation to de-velopment in France. *Ann Surg*. 2015 Mar; 261 (3): 506–512. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000642>.
 36. Gautier S, Monakhov A, Gallyamov E, Tsurulnikova O, Zagaynov E, Dzhanbekov T et al. Laparoscopic left la-teral section procurement in living liver donors: A sin-

- gle center propensity score-matched study. *Clin Transplant*. 2018 Sep; 32 (9): e13374. <https://doi.org/10.1111/ctr.13374>.
37. Monakhov A, Semash K, Tsirolnikova O, Djanbekov T, Khizroev K, Kurtak N, Gautier S. Laparoscopic left lateral sectionectomy in living liver donors: from the first experience to routine usage. *Transplantation*. 2020 Sep; 104 (S3): S241. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000699664.06418.8f>.
38. Готье СВ, Монахов АР, Галлямов ЭА, Загайнов ЕВ, Цирульников ОМ, Семаш КО и др. Лапароскопический забор фрагментов печени от живого родственного донора для трансплантации детям. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (1): 13–18. Gautier SV, Monakhov AR, Gallyamov EA, Zagaynov EV, Tsirolnikova OM, Semash KO et al. Laparoscopic Approach in Liver Harvesting from Living Donors for Transplantation in Children. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2018; 23 (1): 13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018-1-13-18>.
39. Monakhov A, Gautier S, Tsirolnikova O, Semash O, Latypov R, Dzhanbekov T et al. Living donor left lateral sectionectomy: Should the procedure still be performed open? *Journal of Liver Transplantation*. 2021; 1: 100001. <https://doi.org/10.1016/j.liver.2020.100001>.
40. Monakhov A, Semash K, Khizroev K, Tsirolnikova O, Voskanov M, Gallyamov E et al. Laparoscopic living donor hepatectomy: a new standard for left-sided grafts? *Transplantation*. 2022; 106 (8S): 139–139.
41. Monakhov A, Semash K, Boldyrev M, Mescheryakov S, Gautier S. Laparoscopic donor hepatectomy in settings of pediatric living donor liver transplantation: single center experience. *Korean J Transplant*. 2022; 36 (Supple 1): S354. <http://doi.org/10.4285/ATW2022.F-4979>.
42. Monakhov A, Gautier S, Tsirolnikova O, Semash K, Khizroev K, Gallamov E et al. 332.3: Laparoscopic hepatectomy in living liver donors for transplantation in children: From implementation to routine use. *Transplantation*. 2019; 103 (11S): S82. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000612032.55662.25>.
43. Готье СВ, Галлямов ЭА, Монахов АР, Хизроев ХМ, Загайнов ЕВ, Семаш КО. Лапароскопическое изъятие фрагментов печени прижизненного донора для трансплантации детям. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (S): 90–91. Gautier SV, Gallyamov EA, Monakhov AR, Khizroev HM, Zagaynov EV, Semash KO. Laparoscopic removal of liver fragments from a living donor for transplantation to children. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2017; 19 (S): 90–91.
44. Samstein B, Griesemer A, Halazun K, Kato T, Guarnera JV, Cherqui D, Emond JC. Pure Laparoscopic Donor Hepatectomies: Ready for Widespread Adoption? *Ann Surg*. 2018 Oct; 268 (4): 602–609. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002959>.
45. Broering DC, Elsheikh Y, Shagrani M, Abaalkhail F, Troisi RI. Pure Laparoscopic Living Donor Left Lateral Sectionectomy in Pediatric Transplantation: A Propensity Score Analysis on 220 Consecutive Patients. *Liver Transpl*. 2018 Aug; 24 (8): 1019–1030. <https://doi.org/10.1002/lt.25043>.
46. Kim WJ, Kim KH, Cho HD, Namgoong JM, Hwang S, Park JI, Lee SG. Long-Term Safety and Efficacy of Pure Laparoscopic Donor Hepatectomy in Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2021 Apr; 27 (4): 513–524. <https://doi.org/10.1002/lt.25910>.
47. Семаш КО, Монахов АР, Хизроев ХМ, Джанбеков ТА, Мещеряков СВ, Болдырев МА и др. Лапароскопическая гемигепатэктомия у прижизненного донора печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (S): 65. Semash KO, Monakhov AR, Khizroev HM, Dzhanbekov TA, Meshcheryakov SV, Boldyrev MA et al. Laparoscopic hemihepatectomy in a living liver donor. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (S): 65.
48. Taketomi A, Kayashima H, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T et al. Donor risk in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of left lobe graft. *Transplantation*. 2009 Feb 15; 87 (3): 445–450. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181943d46>.
49. Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Egawa H et al. Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. *Transplantation*. 2010 May 27; 89 (10): 1276–1282. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181d66c55>.
50. Soubrane O, Eguchi S, Uemoto S, Kwon CHD, Wakabayashi G, Han HS et al. Minimally Invasive Donor Hepatectomy for Adult Living Donor Liver Transplantation: An International, Multi-institutional Evaluation of Safety, Efficacy and Early Outcomes. *Ann Surg*. 2022 Jan 1; 275 (1): 166–174. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003852>.
51. Han HS, Cho JY, Yoon YS, Hwang DW, Kim YK, Shin HK, Lee W. Total laparoscopic living donor right hepatectomy. *Surg Endosc*. 2015 Jan; 29 (1): 184. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3649-9>.
52. Lin NC, Nitta H, Wakabayashi G. Laparoscopic major hepatectomy: a systematic literature review and comparison of 3 techniques. *Ann Surg*. 2013 Feb; 257 (2): 205–213. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827da7fe>.
53. Семаш КО, Готье СВ. Обзор хирургической техники выполнения лапароскопических донорских резекций фрагментов печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 149–153. Semash KO, Gautier SV. Review of surgical techniques for performing laparoscopic donor hepatectomy. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 149–153. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-149-153>.
54. Восканян СЭ, Артемьев АИ, Забежинский ДА, Шабалин МВ, Башков АН. Лапароскопическая донорская правосторонняя гемигепатэктомия (первый опыт в Российской Федерации). *Эндоскопическая хирургия*. 2017; 23 (3): 37–40. Voskanyan SAe, Artem'ev AI, Zabezhinskiyi DA, Shabalin MV, Bashkov AN. Laparoscopic donor right hemihepatectomy (first experience in Russia). *Endoscopic Surgery*. 2017; 23 (3): 37–40. (In Russ.). doi: 10.17116/endoskop201723337-40.

55. Suh KS, Yi NJ, Kim T, Kim J, Shin WY, Lee HW et al. Laparoscopy-assisted donor right hepatectomy using a hand port system preserving the middle hepatic vein branches. *World J Surg.* 2009 Mar; 33 (3): 526–533. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9842-z>.
56. Kwon CHD, Choi GS, Kim JM, Cho CW, Rhu J, Soo Kim G et al. Laparoscopic Donor Hepatectomy for Adult Living Donor Liver Transplantation Recipients. *Liver Transpl.* 2018 Nov; 24 (11): 1545–1553. <https://doi.org/10.1002/lt.25307>.
57. Rhu J, Kim MS, Choi GS, Kim JM, Kwon CHD, Joh JW. Laparoscopic Living Donor Right Hepatectomy Regarding the Anatomical Variation of the Portal Vein: A Propensity Score-Matched Analysis. *Liver Transpl.* 2021 Jul; 27 (7): 984–996. <https://doi.org/10.1002/lt.26050>.
58. Готье СВ, Монахов АР. Обследование, отбор и подготовка прижизненных доноров фрагмента печени для трансплантации детям. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 17 (1): 134–146. *Gautier SV, Monakhov AR.* Evaluation, selection and preparation of living donor for partial liver transplantation in children. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015; 17 (1): 134–146. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-1-134-146>.
59. Marubashi S, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Eguchi H, Doki Y et al. Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy. *World J Surg.* 2013 Sep; 37 (9): 2202–2210. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2117-3>.
60. Ausania F, Holmes LR, Ausania F, Iype S, Ricci P, White SA. Intraoperative cholangiography in the laparoscopic cholecystectomy era: why are we still debating? *Surg Endosc.* 2012 May; 26 (5): 1193–1200. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2241-4>. Epub 2012 Mar 22.
61. Kim YS, Choi SH. Pure Laparoscopic Living Donor Right Hepatectomy Using Real-Time Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *J Gastrointest Surg.* 2019 Aug; 23 (8): 1711–1712. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04217-w>.
62. Kim KH, Kang SH, Jung DH, Yoon YI, Kim WJ, Shin MH, Lee SG. Initial Outcomes of Pure Laparoscopic Living Donor Right Hepatectomy in an Experienced Adult Living Donor Liver Transplant Center. *Transplantation.* 2017 May; 101 (5): 1106–1110. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001637>.
63. Rotellar F, Pardo F, Benito A, Zozaya G, Martí-Cruchaga P, Hidalgo F et al. Totally Laparoscopic Right Hepatectomy for Living Donor Liver Transplantation: Analysis of a Preliminary Experience on 5 Consecutive Cases. *Transplantation.* 2017 Mar; 101 (3): 548–554. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001532>.
64. Hong SK, Tan MY, Worakitti L, Lee JM, Cho JH, Yi NJ et al. Pure Laparoscopic Versus Open Right Hepatectomy in Live Liver Donors: A Propensity Score-matched Analysis. *Ann Surg.* 2022 Jan 1; 275 (1): e206–e212. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003914>.
65. Choi HJ, You YK, Na GH, Hong TH, Shetty GS, Kim DG. Single-port laparoscopy-assisted donor right hepatectomy in living donor liver transplantation: sensible approach or unnecessary hindrance? *Transplant Proc.* 2012 Mar; 44 (2): 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.01.018>.
66. Egger ME, Ohlendorf JM, Scoggins CR, McMaster KM, Martin RC 2nd. Assessment of the reporting of quality and outcome measures in hepatic resections: a call for 90-day reporting in all hepatectomy series. *HPB (Oxford).* 2015 Sep; 17 (9): 839–845. <https://doi.org/10.1111/hpb.12470>.
67. 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 Aug; 250 (2): 187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
68. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg.* 2013 Jul; 258 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318296c732>.
69. Zhang X, Yang J, Yan L, Li B, Wen T, Xu M et al. Comparison of laparoscopy-assisted and open donor right hepatectomy: a prospective case-matched study from china. *J Gastrointest Surg.* 2014 Apr; 18 (4): 744–750. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2425-9>.
70. Lei HJ, Lin NC, Chen CY, Chou SC, Chung MH, Shyr BU et al. Safe Strategy to Initiate Total Laparoscopic Donor Right Hepatectomy: A Stepwise Approach From a Laparoscopy-Assisted Method. *World J Surg.* 2020 Sep; 44 (9): 3108–3118. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05572-5>.
71. Takahara T, Wakabayashi G, Nitta H, Hasegawa Y, Katagiri H, Umemura A et al. The First Comparative Study of the Perioperative Outcomes Between Pure Laparoscopic Donor Hepatectomy and Laparoscopy-Assisted Donor Hepatectomy in a Single Institution. *Transplantation.* 2017 Jul; 101 (7): 1628–1636. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001675>.
72. Makki K, Chorasaya VK, Sood G, Srivastava PK, Dargan P, Vij V. Laparoscopy-assisted hepatectomy versus conventional (open) hepatectomy for living donors: when you know better, you do better. *Liver Transpl.* 2014 Oct; 20 (10): 1229–1236. <https://doi.org/10.1002/lt.23940>.
73. Troppmann C, Ormond DB, Perez RV. Laparoscopic (vs open) live donor nephrectomy: a UNOS database analysis of early graft function and survival. *Am J Transplant.* 2003 Oct; 3 (10): 1295–1301. <https://doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00216.x>.
74. Fancellu A, Rosman AS, Sanna V, Nigri GR, Zorcolo L, Pisano M, Melis M. Meta-analysis of trials comparing minimally-invasive and open liver resections for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res.* 2011 Nov; 171 (1): e33–e45. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.07.008>.
75. Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, Huang W, Mukherjee R, Mai G et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 7; 18 (45): 6657–6668. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i45.6657>.
76. Kitajima T, Kaido T, Iida T, Seo S, Taura K, Fujimoto Y et al. Short-term outcomes of laparoscopy-assisted hybrid living donor hepatectomy: a comparison with the conventional open procedure. *Surg Endosc.* 2017 Dec; 31 (12): 5101–5110. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5575-0>.

77. Rhu J, Choi GS, Kwon CHD, Kim JM, Joh JW. Learning curve of laparoscopic living donor right hepatectomy. *Br J Surg*. 2020 Feb; 107 (3): 278–288. <https://doi.org/10.1002/bjs.11350>. Epub 2019 Oct 25.
78. Kurosaki I, Yamamoto S, Kitami C, Yokoyama N, Nakatsuka H, Kobayashi T et al. Video-assisted living donor hemihepatectomy through a 12-cm incision for adult-to-adult liver transplantation. *Surgery*. 2006 May; 139 (5): 695–703. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.12.002>.
79. Song JL, Yang J, Wu H, Yan LN, Wen TF, Wei YG, Yang JY. Pure laparoscopic right hepatectomy of living donor is feasible and safe: a preliminary comparative study in China. *Surg Endosc*. 2018 Nov; 32 (11): 4614–4623. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6214-0>.
80. Rotellar F, Pardo F, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Valenti V, Bellver M et al. Liver mobilization and liver hanging for totally laparoscopic right hepatectomy: an easy way to do it. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Feb; 402 (1): 181–185. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1473-5>.
81. Giulianotti PC, Tzvetanov I, Jeon H, Bianco F, Spaggiari M, Oberholzer J, Benedetti E. Robot-assisted right lobe donor hepatectomy. *Transpl Int*. 2012 Jan; 25 (1): e5–e9. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01373.x>.
82. Salloum C, Lim C, Lahat E, Gavara CG, Levesque E, Compagnon P, Azoulay D. Robotic-Assisted Versus Laparoscopic Left Lateral Sectionectomy: Analysis of Surgical Outcomes and Costs by a Propensity Score Matched Cohort Study. *World J Surg*. 2017 Feb; 41 (2): 516–524. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3736-2>.
83. Broering DC, Elsheikh Y, Alnemaary Y, Zidan A, Elsarawy A, Saleh Y et al. Robotic Versus Open Right Lobe Donor Hepatectomy for Adult Living Donor Liver Transplantation: A Propensity Score-Matched Analysis. *Liver Transpl*. 2020 Nov; 26 (11): 1455–1464. <https://doi.org/10.1002/lt.25820>.
84. Chen PD, Wu CY, Hu RH, Chen CN, Yuan RH, Liang JT et al. Robotic major hepatectomy: Is there a learning curve? *Surgery*. 2017 Mar; 161 (3): 642–649. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.09.025>.
85. Troisi RI, Elsheikh Y, Alnemaary Y, Zidan A, Sturdevant M, Alabbad S et al. Safety and Feasibility Report of Robotic-assisted Left Lateral Sectionectomy for Pediatric Living Donor Liver Transplantation: A Comparative Analysis of Learning Curves and Mastery Achieved With the Laparoscopic Approach. *Transplantation*. 2021; 105 (5): 1044–1051. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003332>.
86. Cai X, Li Z, Zhang Y, Yu H, Liang X, Jin R, Luo F. Laparoscopic liver resection and the learning curve: a 14-year, single-center experience. *Surg Endosc*. 2014 Apr; 28 (4): 1334–1341. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3333-5>.
87. Lee B, Choi Y, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Kim S et al. Comparison of pure laparoscopic and open living donor right hepatectomy after a learning curve. *Clin Transplant*. 2019 Oct; 33 (10): e13683. <https://doi.org/10.1111/ctr.13683>.
88. Yu YD, Kim KH, Jung DH, Lee SG, Kim YG, Hwang GS. Laparoscopic live donor left lateral sectionectomy is safe and feasible for pediatric living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59 (120): 2445–2449. <https://doi.org/10.5754/hge12134>.
89. Park J, Kwon DCH, Choi GS, Kim SJ, Lee SK, Kim JM et al. Safety and Risk Factors of Pure Laparoscopic Living Donor Right Hepatectomy: Comparison to Open Technique in Propensity Score-matched Analysis. *Transplantation*. 2019 Oct; 103 (10): e308–e316. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002834>.
90. Seo J, Hong SK, Lee S, Hong SY, Choi Y, Yi NJ et al. Pure Laparoscopic Versus Open Right Hepatectomy in Living Liver Donors: Graft Weight Discrepancy. *Ann Transplant*. 2022 Dec 2; 27: e938274. <https://doi.org/10.12659/AOT.938274>.
91. Lee KW, Choi Y, Hong SK, Lee S, Hong SY, Suh S et al. Laparoscopic donor and recipient hepatectomy followed by robot-assisted liver graft implantation in living donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2022 Apr; 22 (4): 1230–1235. <https://doi.org/10.1111/ajt.16943>.
92. Chen PD, Wu CY, Hu RH, Ho CM, Lee PH, Lai HS et al. Robotic liver donor right hepatectomy: A pure, minimally invasive approach. *Liver Transpl*. 2016 Nov; 22 (11): 1509–1518. <https://doi.org/10.1002/lt.24522>.
93. Binoj ST, Mathew JS, Nair K, Mallick S, Chandran B, Menon R et al. 260 Robotic Donor Right Hepatectomy: Is It Just Flaunting the Scar? *Gastroenterology*. 2020; 158: S-1263. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(20\)33815-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(20)33815-4).
94. 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>.
95. Broering DC, Zidan A. Advancements in Robotic Living Donor Hepatectomy, Review of Literature and Single-Center Experience. *Curr Transpl Rep*. 2020; 7: 324–331. <https://doi.org/10.1007/s40472-020-00311-0>.
96. Li D, Wang M. A 3D Image Registration Method for Laparoscopic Liver Surgery Navigation. *Electronics*. 2022; 11 (11): 1670. <https://doi.org/10.3390/electronics11111670>.
97. Golse N, Petit A, Lewin M, Vibert E, Cotin S. Augmented Reality during Open Liver Surgery Using a Markerless Non-rigid Registration System. *J Gastrointest Surg*. 2021; 25 (3): 662–671. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04519-4>.
98. Naito S, Kajiwaru M, Nakashima R, Sasaki T, Hasegawa S. Application of Extended Reality (Virtual Reality and Mixed Reality) Technology in Laparoscopic Liver Resections. *Cureus*. 2023 Sep 1; 15 (9): e44520. <https://doi.org/10.7759/cureus.44520>.

Статья поступила в редакцию 15.02.2024 г.

The article was submitted to the journal on 15.02.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-160-171

ПЕРВИЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И ВЛИЯНИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.Б. Зулкарнаев, К.В. Былов, В.А. Степанов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель: оценить распространенность первичной дисфункции артериовенозной фистулы (АВФ) у пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом, оценить связь первичной дисфункции с долгосрочными результатами и выявить факторы риска ее развития. **Материалы и методы.** Ретроспективное когортное исследование описывает результаты лечения 1595 совершеннолетних пациентов, впервые начинающих лечение программным гемодиализом. **Результаты.** Первичная несостоятельность отмечена у 369 пациентов (23,1%), у 1226 пациентов (76,9%) АВФ созрела нормально и была доступна пункции без дополнительных вмешательств. Наблюдение врачом-нефрологом, предварительный осмотр врачом-хирургом и ультразвуковое исследование были ассоциированы со снижением риска первичной дисфункции: $RR = 0,624$ [95% ДИ 0,523; 0,746], $p < 0,001$; $0,648$ [0,469; 0,894], $p = 0,005$; и $0,606$ [0,471; 0,78], $p < 0,001$ (в случае если ультразвуковое исследование выполнено хирургом или в его присутствии $0,372$ [0,24; 0,577], $p < 0,001$) соответственно. Риск первичной дисфункции возрастал в случае формирования АВФ за две и за одну неделю, а также в течение первой и второй недель после начала гемодиализа. В однофакторном анализе первичная дисфункция была сопряжена с увеличением риска смерти от всех причин ($HR = 1,54$ [1,20; 1,97], $p < 0,001$), но не после коррекции на возраст и коморбидность ($HR = 1,11$ [0,85; 1,44], $p = 0,761$). Первичная дисфункция сопряжена с ухудшением вторичной проходимости ($HR = 1,79$ [1,28; 2,51] $p < 0,001$) и увеличением потребности в реконструктивных вмешательствах ($IRR = 2,199$ [1,985; 2,434], $p < 0,001$). **Выводы.** Факторами снижения риска первичной дисфункции являются наблюдение врачом-нефрологом, предварительный осмотр врачом-хирургом, дополненный ультразвуковым исследованием. Первичная дисфункция не ассоциирована со снижением выживаемости пациентов (после коррекции на коморбидный фон и возраст), но ассоциирована со снижением вторичной проходимости сосудистого доступа.

Ключевые слова: артериовенозная фистула, гемодиализ, дисфункция, синтетический сосудистый протез, первичная проходимость, вторичная проходимость.

PRIMARY ARTERIOVENOUS FISTULA FAILURE IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS: PREVALENCE, RISK FACTORS, AND IMPACT ON LONG-TERM OUTCOMES

A.B. Zulkarnaev, K.V. Bylov, V.A. Stepanov

Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Objective: to assess the prevalence of primary arteriovenous fistula (AVF) failure in patients commencing chronic hemodialysis, to evaluate the relationship between primary failure and long-term outcomes, and to identify risk factors for its development. **Materials and methods.** This retrospective cohort study reports the outcomes of 1595 adult patients starting chronic hemodialysis treatment for the first time. **Results.** Primary failure was noted

Для корреспонденции: Зулкарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

Corresponding author: Alexey Zulkarnaev; Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

in 369 patients (23.1%), whereas in 1,226 patients (76.9%), the AVF matured normally and was accessible to puncture without additional interventions. Follow-up by a nephrologist, preoperative evaluation by a surgeon, and ultrasound were linked to a lower risk of primary failure: RR = 0.624 [95% CI 0.523; 0.746], $p < 0.001$; 0.648 [0.469; 0.894], $p = 0.005$; and 0.606 [0.471; 0.78], $p < 0.001$ (when ultrasound was performed by or in the presence of a surgeon 0.372 [0.24; 0.577], $p < 0.001$), respectively. The risk of primary failure increased if AVF was created in two weeks and one week before, and during the first and second weeks after hemodialysis initiation. In single-factor analysis, primary failure was linked to a higher risk of all-cause mortality (HR = 1.54 [1.20; 1.97], $p < 0.001$), but not after adjustment for age and comorbidity (HR = 1.11 [0.85; 1.44], $p = 0.761$). Primary failure was associated with poorer secondary patency (HR = 1.79 [1.28; 2.51] $p < 0.001$) and increased need for reconstructive interventions (IRR = 2.199 [1.985; 2.434], $p < 0.001$). **Conclusion.** Risk reduction factors for primary failure include follow-up by a nephrologist, preliminary examination by a surgeon, supplemented by ultrasound scan. Primary failure is not linked to decreased patient survival (after adjustment for comorbid background and age), but to decreased secondary patency of vascular access.

Keywords: arteriovenous fistula, hemodialysis, failure, synthetic vascular graft, primary patency, secondary patency.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнано, что артериовенозная фистула (АВФ) является оптимальным видом сосудистого доступа у пациентов на программном гемодиализе (ГД) [1]. По очевидным причинам после формирования АВФ необходимо время для ее «созревания», в течение которого увеличивается объемная скорость кровотока для обеспечения уверенного потребного дебита крови в экстракорпоральный контур. При этом диаметр вены и артерии увеличиваются, стенка вены трансформируется и т. д. [2]. Как правило, АВФ должна обеспечивать возможность успешных рутинных пункций на достаточном протяжении в срок от 4–6 недель [3] до 6 месяцев после формирования [4], а в случае если этот срок превышен, АВФ признается дисфункциональной, «медленно созревающей». Примерно у 20% [5] – 30% [6] пациентов отмечается первичная дисфункция АВФ.

Первичная дисфункция, т. е. дисфункция, возникающая в период созревания АВФ до ее первого использования, сопряжена с рядом неблагоприятных событий: необходимостью имплантации центрального венозного катетера (ЦВК) и потенциально – с увеличением потребности в госпитализации и увеличением затрат на лечение.

Вместе с тем влияние первичной дисфункции на долгосрочные результаты не определено. Тот факт, что первичная несостоятельность АВФ ассоциирована с ухудшением долгосрочных результатов, может быть следствием иных причин, к примеру, первичная дисфункция более ожидаема у пациентов в худшем состоянии, что и определяет долгосрочный исход.

Цель исследования: оценить распространенность первичной дисфункции АВФ у пациентов, впервые начинающих лечение программным гемодиализом, оценить связь первичной дисфункции с долгосрочными результатами и выявить факторы риска ее развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное когортное исследование основано на результатах лечения 1595 пациентов, у которых была попытка формирования АВФ (с июня 2018 года по февраль 2024 года). Критерии включения: возраст более 18 лет, заместительная почечная терапия начата впервые, наличие достоверных данных об анамнезе (в необходимом объеме) и катамнезе.

Под первичной дисфункцией (несостоятельностью) мы понимали тромбоз до первого использования АВФ или невозможность успешной пункции через три месяца после формирования (замедленное созревание).

В своей работе мы придерживались принципа предпочтительного формирования нативной АВФ на нижней трети предплечья недоминантной верхней конечности, а синтетический сосудистый протез (ССП) использовался в случае необходимости (при непригодности собственных сосудов пациента). При отсутствии данных УЗИ врач-хирург выбирал тип доступа на основании осмотра пациента. Таким образом, СПП использовался как альтернатива нативной АВФ, которая потенциально могла увеличить вероятность успешного формирования функционального сосудистого доступа или уменьшить срок его созревания.

Учитывали тип (нативная АВФ/ССП), уровень формирования (нижняя треть предплечья или иной) и результаты только первого вмешательства по формированию постоянного сосудистого доступа.

Исследование было одобрено локальным независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО им. М.Ф. Владимирского, протокол № 5 от 25 мая 2018 г.

Источник данных

Основой для составления базы данных была систематизированная информация, полученная из

«Медицинской информационной системы ЛПУ “Эверест”», а также из единой медицинской информационно-аналитической системы Московской области, и информация из амбулаторных диализных центров.

Статистический анализ

Соответствие распределения количественных признаков (и остатков регрессионных моделей) нормальному оценивали при помощи визуального анализа квантильных графиков и частотных диаграмм. Так как распределения этих показателей не имели выраженных отличий от нормального, они описаны как среднее и стандартное отклонение (по тексту указано в круглых скобках). Качественные признаки описаны при помощи указания абсолютного количества и процентной доли.

При оценке связи количественных показателей с качественными факторами, имеющих два уровня, использовали t-тест Стьюдента или Уэлча, при большем количестве уровней – однофакторный дисперсионный анализ в качестве omnibus-теста с критерием Тьюки для апостериорных попарных сравнений. При анализе совместного распределения качественных признаков использовали точный критерий Фишера для таблиц 2×2 или Фишера–Фримена–Гальтона для иных таблиц сопряженности. Размер эффекта выражали в виде отношения рисков (risk ratio, RR) и отношения шансов (odds ratio, OR) с указанием 95% доверительных интервалов (95% ДИ) этих оценок (по тексту указано как 95% ДИ в квадратных скобках).

Силу связи (размер эффекта) первичной дисфункции с частотой применения ЦВК с учетом времени наблюдения описывали про помощи отношения инцидентностей (incidence rate ratio, IRR), которое интерпретировали как относительный риск.

Нескорректированную выживаемость пациентов и вторичную проходимость АВФ оценивали по методу Каплана–Мейера с построением кривых выживаемости и вычислением несимметричных 95% ДИ. Значимость различий оценивали при помощи критерия log-rank. При проведении анализа выживаемости использовалось правостороннее цензурирование I типа. Размер эффекта описывали как hazard ratio (HR) и 95% ДИ.

Скорректированную выживаемость проводили при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и библиотеки `adjustedCurves::adjustedSurv()`. Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals). Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска проводили при помощи анализа мартингальных остатков (martingale residuals). Также графики этих остатков анализировали

на предмет влиятельных наблюдений совместно с анализом DFBETAs для идентификации влиятельных наблюдений. Проверку на мультиколлинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы и фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor).

Расчет размера выборки не проводился и был ограничен объемом фактически доступных данных. Статистический анализ проводили в R 4.4.1 (среда RStudio Desktop 2024.04.2) и необходимых библиотек. Оценивали двусторонний уровень значимости. Значения p-value менее 0,05 считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность

Первичная несостоятельность отмечена нами у 369 пациентов (23,1%), у 1226 пациентов (76,9%) АВФ созрела нормально без повторных хирургических вмешательств.

Среди пациентов с первичной несостоятельностью АВФ у 127 (34,4% от 369, 8,0% от 1595) было отмечено замедленное созревание АВФ, а у 242 (65,6% от 369, 15,2% от 1595) – тромбоз.

Краткая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

У 41 пациента (2,6% от 1595, 11,1% от 369), несмотря на все попытки, так и не удалось сформировать функциональную АВФ, и была выполнена конверсия сосудистого доступа на ЦВК (14 пациентов, 34,1% от 41) или модальности заместительной почечной терапии с гемодиализа на перитонеальный диализ (27 пациентов, 65,9% от 41). При этом первичная несостоятельность проявилась в виде замедленного созревания у 7 пациентов (17,1%), в виде тромбоза – у 34 пациентов (82,9%). Эти пациенты не получили ни одного сеанса ГД с использованием АВФ.

Доля пациентов, у которых была выполнена конверсия доступа или заместительной почечной терапии (в отличие от пациентов, которые впоследствии получили функциональную АВФ), была примерно одинаковой на всех этапах (рис. 1). Это подтверждается фактом отсутствия значимых различий по среднему количеству дней между формированием АВФ и началом ГД у пациентов с конверсией доступа или модальности и у пациентов без дисфункции: –63,5 (52) дня (от –183 до 49) и –67,7 (55,5) дня (от –201 до 125) соответственно, $p = 0,881$. При этом у пациентов с дисфункцией АВФ в среднем формировали ближе к моменту начала ГД (–53,4 (53,9) дня, от 194 до 101), чем у пациентов без дисфункции – $p < 0,001$.

Таблица 1

Потенциальные факторы риска первичной дисфункции АВФ: демографические показатели и коморбидный фон. Применены точный тест Фишера (Фишера–Фримена–Гальтона) и t-критерий Стьюдента (Уэлча)

Potential risk factors for primary AVF failure: demographics and comorbid background. Fisher's exact test (also called the Fisher–Freeman–Halton test) and Student's t-test (Welch's t-test) were used

Характеристика	Всего, n = 1595	Первичная дисфункция		p
		Есть, n = 369	Нет, n = 1226	
Возраст, годы	49,1 (8,6)	54,3 (8,6)	47,5 (8,0)	<0,001
Женский пол	720 (45,1%)	204 (55,3%)	516 (42,1%)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 (3,7)	28,8 (4,0)	28,3 (3,5)	0,029
Стойкая гипотензия	99 (6,2%)	45 (12,2%)	54 (4,4%)	<0,001
Сахарный диабет	342 (21,4%)	103 (27,9%)	239 (19,5%)	<0,001
Поликистоз почек	133 (8,3%)	85 (23,0%)	48 (3,9%)	<0,001
Системные процессы ¹	53 (3,3%)	41 (11,1%)	12 (1,0%)	<0,001
Масса тела				0,048
недостаточность питания	11 (0,7%)	3 (0,8%)	8 (0,7%)	
пониженное питание	10 (0,6%)	3 (0,8%)	7 (0,6%)	
норма	377 (23,6%)	79 (21,4%)	298 (24,3%)	
повышенное питание	315 (19,7%)	67 (18,2%)	248 (20,2%)	
ожирение I степени	467 (29,3%)	98 (26,6%)	369 (30,1%)	
ожирение II степени	388 (24,3%)	108 (29,3%)	280 (22,8%)	
ожирение III степени	27 (1,7%)	11 (3,0%)	16 (1,3%)	
Характер отклонения индекса массы тела				0,420
недостаточная масса тела	21 (1,3%)	6 (1,6%)	15 (1,2%)	
нормальная масса тела	377 (23,6%)	79 (21,4%)	298 (24,3%)	
избыточная масса тела	1197 (75,0%)	284 (77,0%)	913 (74,5%)	

Примечание. ¹ – васкулиты, миеломная болезнь, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, новообразования почек, нарко-мания в анамнезе и др.

Note. ¹ – vasculitis, myeloma, HIV-associated nephropathy, kidney tumors, history of drug abuse/addiction, etc.

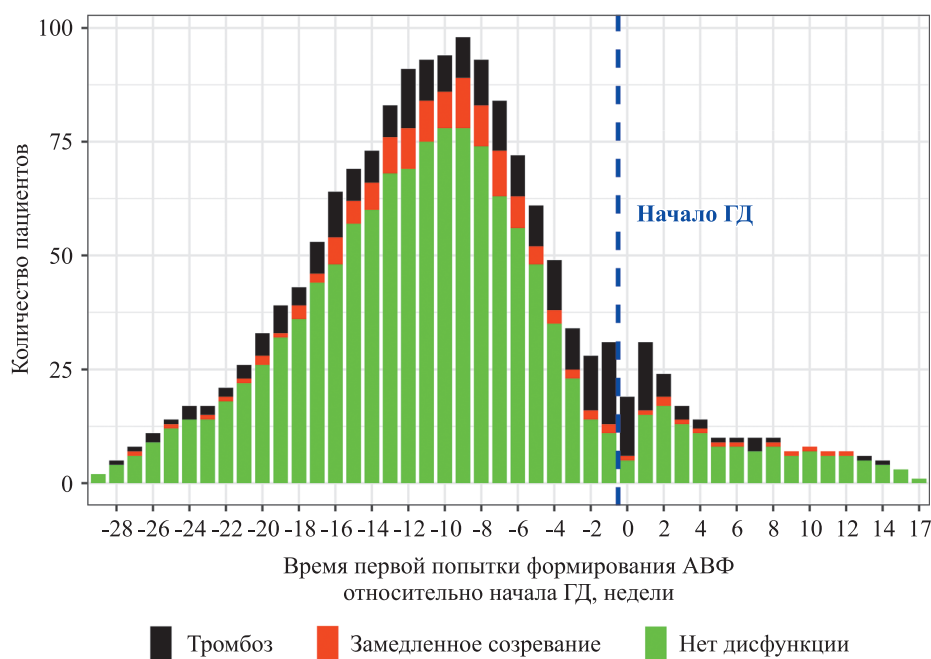


Рис. 1. Частота первичной дисфункции АВФ

Fig. 1. Frequency of primary AVF failure

Факторы риска

Потенциальные общие факторы риска первичной дисфункции АВФ обобщены нами в табл. 1 и 2 (как и описательные статистики для всей выборки). Среди пациентов с дисфункцией преобладали женщины, средний возраст больше, чем у пациентов без дисфункции. Кроме этого, обнаружены небольшие, но статистически значимые различия по индексу массы тела: среднее значение было несколько больше у пациентов с дисфункцией. По табл. 1 видно, что несмотря на формальную статистическую значимость, распределение пациентов по вариантам нарушения индекса массы тела было более-менее равномерным.

Несмотря на то что большинство пациентов наблюдались врачом-нефрологом (имели хотя бы один визит к врачу-нефрологу за 6 и более месяцев до начала ГД), менее 10% пациентов были осмотрены врачом-хирургом до формирования АВФ (не в день формирования). Предоперационное УЗИ было выполнено примерно у каждого пятого пациента, а доплерография – примерно у каждого седьмого. Пациенты без дисфункции чаще наблюдались врачом-нефрологом и/или врачом-хирургом до формирования АВФ, также им чаще выполнялось УЗИ (с доплерографией или без нее) – табл. 2.

Среди пациентов, осмотренных врачом-хирургом до формирования АВФ, у пациентов с дисфункцией срок между осмотром и формированием, а также между формированием АВФ и началом ГД был меньше, чем у пациентов без дисфункции. Кроме этого,

у пациентов с дисфункцией значительно реже предоперационное УЗИ было выполнено оперирующим хирургом или в его присутствии.

Несмотря на то что была выявлена статистически значимая связь всех приведенных в табл. 1 количественных факторов риска с первичной дисфункцией АВФ, очевидно, что клиническая значимость их различна. Нативная разность средних возраста составила 6,8 [95% ДИ 5,8; 7,7] года, в то время как разность средних индекса массы тела составила всего 0,47 [95% ДИ 0,02; 0,93] кг/м² с большими значениями у пациентов с первичной дисфункцией. Разность средних времени между визитом к врачу-хирургу и формированием АВФ составила –10,3 [95% ДИ –16,4; –4,1] дня, с меньшим значением у пациентов с дисфункцией. Данные показатели измерены в разных единицах, поэтому, чтобы сравнить силу ассоциации их изменчивости с первичной дисфункцией АВФ, мы оценили стандартизированные разности средних (рис. 2).

При оценке силы ассоциации первичной дисфункции АВФ с качественными признаками наибольшее значение имели системные процессы и поликистоз почек (табл. 3). При этом мы не обнаружили статистически значимой связи со снижением или повышением индекса массы тела (по отношению к нормальному). При оценке силы ассоциации первичной дисфункции АВФ с особенностями предоперационного наблюдения все анализируемые нами факторы

Таблица 2

Потенциальные общие факторы риска первичной дисфункции АВФ: особенности предоперационного наблюдения. Применены точный тест Фишера (Фишера–Фримена–Гальтона) и t-критерий Стьюдента (Уэлча)

Potential common risk factors for primary AVF failure: features of preoperative follow-up. Fisher's exact test (also called the Fisher–Freeman–Halton test) and Student's t-test (Welch's t-test) were used

Характеристика	Всего, n = 1595	Первичная дисфункция		p
		Есть, n = 369	Нет, n = 1226	
Наблюдение нефрологом ¹	1106 (69,3% ³)	216 (58,5% ³)	890 (72,6% ³)	<0,001
Наблюдение хирургом ²	203 (12,7% ³)	19 (5,1% ³)	184 (15,0% ³)	0,005
Время между визитом к хирургу и формированием АВФ, дни ⁴	28,4 (12,2)	19,6 (11,7)	29,8 (11,6)	0,001
УЗИ до формирования АВФ	387 (24,3% ³)	60 (16,3% ³)	327 (26,7% ³)	<0,001
Допплерография до формирования АВФ	264 (16,6% ³)	42 (11,4% ³)	222 (18,1% ³)	0,002
УЗИ выполнено оперирующим хирургом или в его присутствии	203 (12,7% ³ , 44,4% ⁵)	19 (5,1% ³ , 50,0% ⁵)	184 (15,0% ³ , 72,7% ⁵)	<0,001
Время между формированием АВФ и началом ГД, дни	–64,6 (55,3)	–54,5 (53,7)	–67,7 (55,5)	<0,001

Примечание. ¹ – хотя бы один визит к нефрологу за 6 и более месяцев до начала ГД; ² – хотя бы один визит к хирургу до формирования АВФ; ³ – процентная доля от общего количества пациентов в данной категории; ⁴ – только среди пациентов, у которых был осмотр хирурга до формирования АВФ (не в день формирования); ⁵ – процентная доля от количества пациентов, которым выполнено предоперационное УЗИ.

Note. ¹ – at least one visit to a nephrologist 6 months or more before starting HD; ² – at least one visit to a surgeon before AVF creation; ³ – percentage of total patient count in this category; ⁴ – only among patients who were examined by a surgeon prior to AVF creation (not on the day of formation); ⁵ – percentage of patients who underwent preoperative ultrasound scanning.

были связаны со снижением риска первичной дисфункции АВФ (табл. 4).

Как мы показали выше, доля пациентов с первичной дисфункцией АВФ существенно возросла в случае формирования ее близко к началу ГД (рис. 1). Относительный риск первичной дисфункции статистически значимо возрастал в случае формирования АВФ за две и за одну неделю до начала ГД ($RR = 2,44$ [95% ДИ 1,66; 3,59], $p < 0,001$ и $RR = 3,06$ [95% ДИ 2,31; 4,05], $p < 0,001$ соответственно), а также в случае формирования АВФ в течение первой и второй

недель после начала ГД ($RR = 2,78$ [95% ДИ 1,93; 4,02], $p < 0,001$ и $RR = 2,47$ [95% ДИ 1,55; 3,96], $p = 0,001$ соответственно) – рис. 3.

Влияние на отдаленные результаты

В однофакторном анализе при оценке связи первичной дисфункции и выживаемости мы выявили статистически значимые различия (рис. 4). Временной точкой начала отсчета было начало программного ГД. В случае конверсии ГД на другие модальности заместительной почечной терапии или смерти пациент подвергался цензурированию. Так, выживаемость

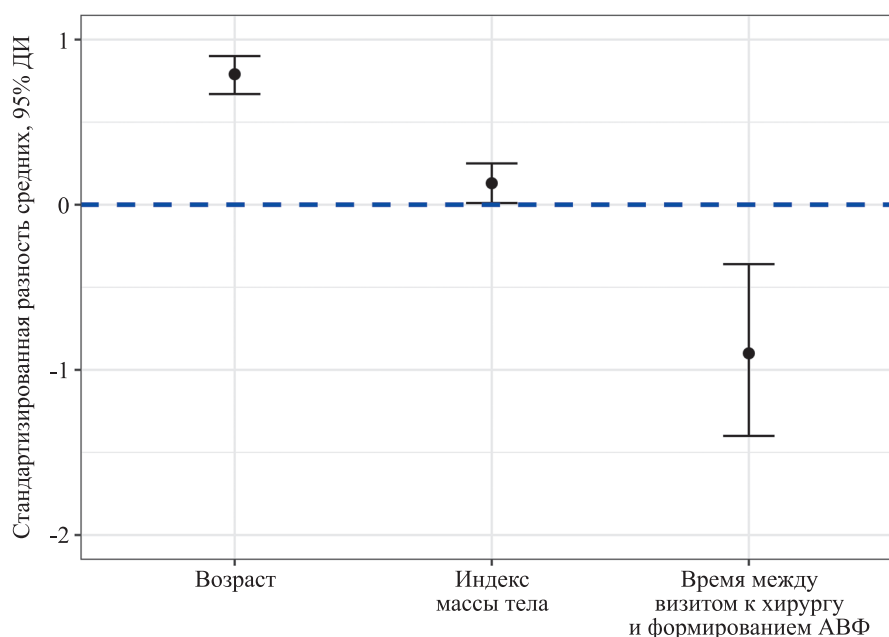


Рис. 2. Стандартизованная разность средних количественных показателей. Показатель у пациентов с первичной дисфункцией АВФ – показатель у пациентов без дисфункции

Fig. 2. Standardized difference of quantitative mean scores. Value in patients with primary AVF failure – value in patients without failure

Таблица 3

Сила ассоциации риска первичной дисфункции АВФ с качественными признаками: демографические показатели и коморбидный фон

Strength of association of the risk of primary AVF failure with qualitative attributes: demographics and comorbid background

Характеристика	RR [95% ДИ]	OR [95% ДИ]
Женский пол	1,503 [1,255; 1,799]	1,701 [1,346; 2,151]
Стойкая гипотензия	2,099 [1,657; 2,658]	3,014 [1,992; 4,562]
Сахарный диабет	1,419 [1,169; 1,722]	1,599 [1,223; 2,09]
Поликистоз почек	3,29 [2,79; 3,88]	7,345 [5,039; 10,71]
Системные процессы ¹	3,637 [3,055; 4,33]	12,65 [6,57; 24,34]
Сниженный индекс массы тела ²	1,363 [0,674; 2,757]	1,529 [0,522; 3,937]
Повышенный индекс массы тела ³	1,132 [0,908; 1,412]	1,172 [0,888; 1,561]

Примечание. ¹ – васкулиты, миеломная болезнь, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, новообразования почек, наркомания в анамнезе и др.; ² – по отношению к нормальному, $p = 0,415$; ³ – по отношению к нормальному, $p = 0,266$.

Note. ¹ – vasculitis, myeloma, HIV-associated nephropathy, kidney tumors, history of drug abuse/addiction; ² – relative to normal, $p = 0.415$; ³ – relative to normal, $p = 0.266$.

мость среди пациентов без первичной дисфункции составила 95,4% [95% ДИ 94,1; 96,6], 87,0% [95% ДИ 84,9; 89,2], 78,4% [95% ДИ 75,7; 81,3], а среди пациентов с первичной дисфункцией – 92,7% [95% ДИ 90,1; 95,4], 80,3% [95% ДИ 76,1; 84,7], 68,1% [95% ДИ 62,9; 73,8] через 12, 36 и 60 месяцев соответственно. $HR = 1,54$ [95% ДИ 1,20; 1,97], $p < 0,001$.

Закономерно, что риск первичной дисфункции также связан с рядом других факторов, которые, в свою очередь, могут быть ассоциированы с риском смерти. После коррекции на коморбидность и воз-

раст мы не отметили статистически значимой связи первичной дисфункции и риска смерти (рис. 5). Скорректированная выживаемость среди пациентов без первичной дисфункции составила 95,0% [95% ДИ 93,8; 96,2], 85,5% [95% ДИ 83,4; 87,6], 76,8% [95% ДИ 74,0; 79,7], а среди пациентов с первичной дисфункцией – 94,5% [95% ДИ 93,0; 96,0], 84,1% [95% ДИ 80,7; 87,5], 74,7% [95% ДИ 69,9; 79,6] через 12, 36 и 60 месяцев соответственно. $HR = 1,11$ [95% ДИ 0,85; 1,44], $p = 0,761$.

Таблица 4

Сила ассоциации риска первичной дисфункции АВФ с качественными признаками: особенности предоперационного наблюдения
Strength of association of the risk of primary AVF failure with qualitative attributes: preoperative follow-up features

Характеристика	RR [95% ДИ]	OR [95% ДИ]
Наблюдение нефрологом ¹	0,624 [0,523; 0,746]	0,533 [0,418; 0,679]
Наблюдение хирургом ²	0,648 [0,469; 0,894]	0,582 [0,396; 0,857]
УЗИ до формирования АВФ	0,606 [0,471; 0,78]	0,534 [0,394; 0,724]
Допплерография до формирования АВФ	0,648 [0,483; 0,868]	0,581 [0,408; 0,826]
УЗИ выполнено оперирующим хирургом или в его присутствии	0,372 [0,24; 0,577]	0,307 [0,189; 0,501]

Примечание. ¹ – хотя бы один визит к нефрологу за 6 и более месяцев до начала ГД; ² – хотя бы один визит к хирургу до дня формирования АВФ.

Note. ¹ – at least one visit to a nephrologist 6 months or more before starting HD; ² – at least one visit to a surgeon before the day of AVF creation.

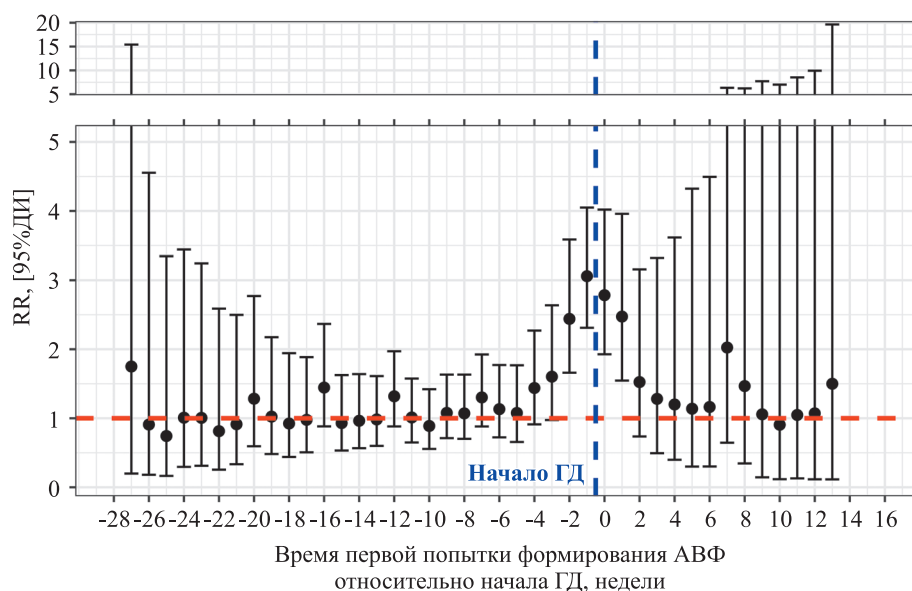


Рис. 3. Относительный риск первичной дисфункции АВФ в зависимости от сроков формирования и начала ГД. При вычислении оценок количество пациентов на каждом из этапов соотносилось с количеством пациентов на более ранних (для случаев, когда АВФ была сформирована до начала ГД) или более поздних (для случаев, когда АВФ была сформирована после начала ГД) этапах

Fig. 3. Relative risk of primary AVF failure depending on the timing of creation and HD onset. When computing estimates, the number of patients at each stage was correlated with the number of patients at earlier (for cases where AVF was created before HD onset) or – later (for cases where AVF was created after HD onset) stages

В случае если у пациента удавалось сформировать функциональную АВФ, первичная дисфункция была сопряжена со снижением вторичной проходимости.

У пациентов с первичной дисфункцией АВФ вторичная проходимость через 12, 36 и 60 месяцев составила 91,7% [95% ДИ 88,7; 94,9], 79,7% [95% ДИ 73,8;

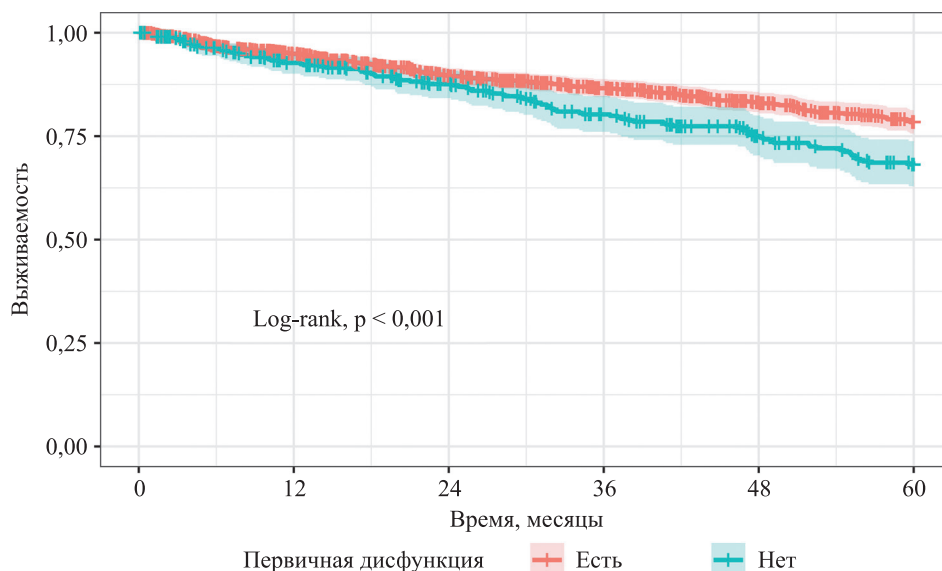


Рис. 4. Нескорректированная выживаемость пациентов (пациенты, умершие в течение 90 дней с момента ГД, исключены). Оценка Каплана–Мейера. Заливкой обозначены границы 95% ДИ, + – цензурирование. Временной точкой начала отсчета было начало программного ГД. В случае конверсии ГД на другие модальности заместительной почечной терапии или смерти пациент подвергался цензурированию

Fig. 4. Unadjusted patient survival (patients who died within 90 days of HD onset were excluded). Kaplan–Meier estimates. Fill indicates 95% CI limits, + – censoring. HD onset served as the baseline time point. In case of HD conversion to other renal replacement therapy modalities or death, the patient was censored

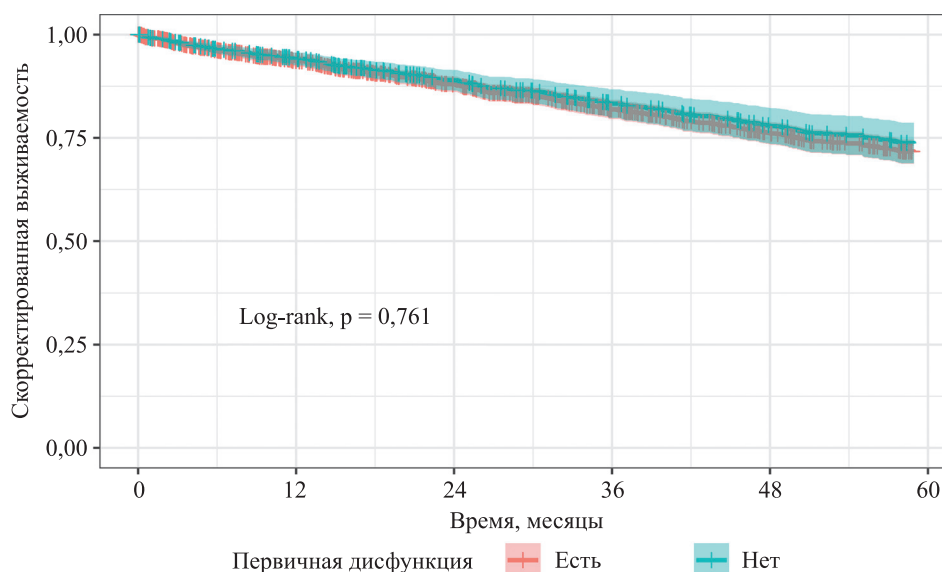


Рис. 5. Скорректированная на коморбидность (индекс коморбидности Чарльсон) и возраст на момент первого формирования АВФ выживаемость пациентов (пациенты, умершие в течение 90 дней с момента ГД, исключены). Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Заливкой обозначены границы 95% ДИ, + – цензурирование. Временной точкой начала отсчета было начало программного ГД. В случае конверсии ГД на другие модальности заместительной почечной терапии или смерти пациент подвергался цензурированию

Fig. 5. Comorbidity-adjusted (CCI score) and age-adjusted patient survival at the time of first AVF creation (patients who died within 90 days of HD onset were excluded). Cox proportional hazards regression model. Fill indicates 95% CI limits, + – censoring. HD onset served as the baseline time point. In case of HD conversion to other renal replacement therapy modalities or death, the patient was censored

Таблица 5

**Тип и локализация сосудистого доступа в группах на момент формирования
и на момент первой пункции**

**Type and localization of vascular access in the groups at the time of creation
and at the time of first puncture**

Тип доступа	Нет первичной дисфункции, n = 1226	Первичная дисфункция	
		На момент первого формирования, n = 328	На момент первой пункции на ГД, n = 328
Нативная АВФ, н/3 предплечья	1064 (86,8%)	308 (93,9%)	0
Нативная АВФ иной локализации	98 (8,0%)	13 (4,0%)	239 (79,0%)
ССП	64 (5,2%)	7 (2,1%)	69 (21,0%)

86,1] и 64,7% [95% ДИ 54,9; 76,2] соответственно; у пациентов без первичной дисфункции – 95,8% [95% ДИ 94,6; 97,1], 88,4% [95% ДИ 85,8; 91,1] и 82,9% [95% ДИ 79,1; 87,0] соответственно. Таким образом, первичная дисфункция АВФ была сопряжена с более чем полуторакратным увеличением полной утраты ее функции (анализируемый период – 60 месяцев после начала использования АВФ): HR = 1,79 [95% ДИ 1,28; 2,51], $p < 0,001$.

При этом первичная проходимость была несколько больше у пациентов, у которых мы наблюдали первичную дисфункцию: через 12, 36 и 60 месяцев 89,3% [95% ДИ 85,9; 92,8], 67,5% [95% ДИ 60,9; 74,8] и 51,4% [95% ДИ 42,6; 62,1] соответственно; у пациентов без первичной дисфункции – 85,9% [95% ДИ 83,7; 88,2], 60,0% [95% ДИ 55,8; 64,6] и 44,6% [95% ДИ 39,1; 50,9] соответственно, HR = 0,76 [95% ДИ 0,60; 0,97], $p = 0,029$. Такие парадоксальные с первого взгляда различия мы можем объяснить тем, что в случае первичной дисфункции сосудистый доступ, который использовался впоследствии на ГД, был сформирован проксимальнее, чем у тех пациентов, у которых доступ стал функциональным после первого формирования.

У пациентов без дисфункции первый сосудистый доступ стал функциональным в течение первых трех месяцев после формирования, тип и локализация представлены в табл. 5.

Обращает на себя внимание тот факт, что на момент формирования тип и локализация сосудистого доступа отличались от таковых у пациентов без первичной дисфункции: доля ССП и АВФ в локализациях, отличных от нижней трети предплечья, была примерно в два раза меньше у пациентов с первичной дисфункцией ($p < 0,001$).

Пациенты с первичной дисфункцией перенесли от 1 до 6 реконструктивных операций. Первичная несостоятельность была сопряжена с увеличением потребности в реконструктивных вмешательствах (без учета первой попытки формирования АВФ): IRR = 2,199 [95% ДИ 1,985; 2,434], $p < 0,001$ (1,740

[95% ДИ 1,609; 1,879] на 10 пациенто-месяцев / 0,791 [95% ДИ 0,741; 0,845]).

В результате на момент первой пункции у 21% пациентов был сформирован сосудистый доступ в виде ССП или АВФ проксимальнее нижней трети предплечья (включая операции с транспозицией вен).

Также первичная дисфункция АВФ была сопряжена с существенным увеличением потребности в имплантации ЦВК: IRR = 2,151 [95% ДИ 1,911; 2,419], $p < 0,001$ (1,302 [95% ДИ 1,189; 1,424] на 10 пациенто-месяцев / 0,606 [95% ДИ 0,561; 0,652]).

Средняя продолжительность катетеризации у пациентов с первичной дисфункцией составила 13,7 катетеро-дня [95% ДИ 12,5; 14,9] на 100 дней наблюдения, у пациентов без первичной дисфункции – 5,2 катетеро-дня [95% ДИ 4,8; 5,7] на 100 дней наблюдения, IRR = 2,615 [95% ДИ 2,319; 2,947], $p < 0,001$. Большая потребность в использовании ЦВК у пациентов с первичной дисфункцией закономерно приводила к большей частоте развития стеноза центральных вен по отношению к пациентам без дисфункции: HR = 3,706 [95% ДИ 1,571; 8,739], $p = 0,003$ (актуриальная частота стеноза центральных вен через 60 месяцев 7,3% [95% ДИ 2,3; 12,0] / 2,1% [95% ДИ 0,5; 3,7]). Всего стеноз центральных вен развился у 21 пациента (у 11 пациентов с первичной дисфункцией и у 10 пациентов без нее). В случае поражения подключичной, плечевого или верхней полой вен было выполнено эндоваскулярное вмешательство.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нет устоявшегося срока, после которого АВФ может считаться первично дисфункциональной. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов [7], через 4–6 недель после формирования следует рассмотреть вопрос о возможности пункции АВФ, и если успешная пункция невозможна, необходимо рассмотреть вопрос об использовании дополнительных диагностических и лечебных процедур. Похожего

мнения придерживается и Европейское нефрологическое общество [3]. При этом в рекомендациях NKF KDOQI [4] первичная дисфункция АВФ определяется как «АВ-доступ, который, несмотря на рентгенологическое или хирургическое вмешательство (т. е. эндоваскулярное или открытое хирургическое лечение), не может быть успешно использован для диализа в течение 6 месяцев после его создания». В данном исследовании мы остановились на пороге в три месяца, поскольку, как нам кажется, это больше удовлетворяет отечественным потребностям, связанным с особенностями предоперационного наблюдения и маршрутизации пациентов: среднее время между формированием АВФ и началом ГД составило чуть больше 2 месяцев (табл. 2).

В работах, оценивающих распространенность и факторы риска первичной дисфункции, а также время, необходимое для обеспечения пациентов устойчивым функциональным доступом, чаще всего речь идет о замедленном созревании, без учета тромбоза АВФ. По нашему мнению, с точки зрения планирования судьбы пациента и определения тактики формирования первого сосудистого доступа (сроков и типа, а возможно – и модальности заместительной почечной терапии), целесообразнее рассматривать первичную дисфункцию без дихотомии на тромбоз и замедленное созревание. Такая конкретизация уместна в контексте определения эффективности терапевтических или хирургических вмешательств для улучшения результатов обеспечения пациентов сосудистым доступом путем профилактики конкретного вида первичной дисфункции, что осталось за рамками этой работы.

Факторы, ассоциированные с первичной дисфункцией, представленные в табл. 3, в целом известны, что подтверждает их значимость и согласуется с результатами других исследований [8–11]. Вполне вероятно, что у пациентов с этими факторами риска следует планировать формирование сосудистого доступа в более ранние сроки, поскольку повышенный риск первичной дисфункции сопряжен с увеличением количества времени, необходимого для обеспечения пациента устойчивым сосудистым доступом. Тем не менее, по нашему субъективному мнению, такая рутинная практика отсутствует, и формирование сосудистого доступа у этих пациентов осуществляется по принципам, единым для всей популяции пациентов, начинающих программный гемодиализ.

В нашей выборке лишь 69% пациентов наблюдались врачом-нефрологом за шесть и более месяцев до начала ГД, а осмотрены врачом-хирургом заранее, до дня формирования АВФ, лишь 13,5%. Очевидно, что подходом к улучшению обеспечения пациентов сосудистым доступом и снижению частоты первичной дисфункции может быть скрининг на хрониче-

ческую болезнь почек в группах риска и изменение принципов маршрутизации пациентов. Кроме того, данные, представленные в табл. 4, свидетельствуют о большой важности предоперационного ультразвукового исследования, выполненного оперирующим хирургом или в его присутствии.

В исследовании с несколько меньшей выборкой [12] была выявлена связь первичной дисфункции АВФ с увеличением риска смерти от всех причин, мы же получили иной результат – связь стала незначимой после коррекции на коморбидный фон (оцененный при помощи индекса коморбидности Чарльсон) и возраст. Построенные модели отличаются по перечню включенных факторов: в то время как авторы оценивали отдельные компоненты коморбидного фона, мы использовали интегральную оценку. Но главное отличие, приведшее к другим результатам, по нашему мнению, состоит в том, что мы исключили из этого анализа пациентов, умерших в течение 90 дней с момента начала ГД.

В течение этого периода пациент подвергается действию факторов, в значительно большей мере связанных с риском смерти, чем первичная дисфункция. Поэтому связь первичной дисфункции и риска смерти, возможно, существует, но не имеет причинно-следственного характера.

Тот факт, что первичная дисфункция была сопряжена с увеличением первичной непроходимости (функционального сосудистого доступа) и со снижением вторичной проходимости, мы можем объяснить двумя обстоятельствами. Во-первых, как видно по табл. 5, существенно большая доля пациентов с первичной дисфункцией имела АВФ, сформированную более проксимально нижней трети предплечья (по сравнению с пациентами без первичной дисфункции). Есть убедительные доказательства, что проксимальное расположение АВФ сопряжено с большей первичной проходимостью [5, 13, 14]. Вместе с тем в случае повторных дисфункций и реконструкций такие пациенты располагали меньшим «сосудистым ресурсом», что способствовало более скорой полной утрате функции данного доступа. Кроме этого, в случае первичной дисфункции существенно возрастала необходимость в использовании ССП, что также может объяснить меньшую вторичную проходимость по сравнению с нативными АВФ [15]. Таким образом, несмотря на то что «проксимальные» АВФ и ССП обеспечивают низкую частоту первичной дисфункции [16, 17], мы рассматриваем эти варианты создания постоянного сосудистого доступа лишь как опцию у пациентов с факторами риска дисфункции АВФ в нижней трети предплечья. В соответствии с результатами нашего исследования все пациенты требуют тщательного обследования: обязательного

предварительного визита к врачу-хирургу до формирования доступа, дополненного УЗИ.

Наблюдаемая нами распространенность первичной дисфункции (23,1%) лежит в пределах оценок из упомянутых ранее работ [5, 6]. В более раннем (2004 год) метаанализе [18] частота первичной дисфункции составила 15,3% [95% ДИ: 12,7–18,3%], а диапазон 95% значений частоты первичных неудач оценивался как 6–34%. В метаанализе 2014 года [13] частота первичной дисфункции составила 23% [18–28%]. Таким образом, несмотря на все предложенные инициативы [19], за 20 лет частота первичной дисфункции существенно не снизилась (а возможно, даже несколько увеличилась). При этом большая часть работ содержит в себе разные сочетания значимых факторов риска, большая часть из которых – одни и те же. В связи с этим улучшение результатов обеспечения пациентов на программном ГД функциональным сосудистым доступом может быть достигнуто не путем повторного тестирования одних и тех же гипотез, а путем правильного использования полученных результатов на практике с учетом локальных особенностей и организационных изменений.

Ограничения исследования. Исследование носило ретроспективный характер со всеми свойственными этому обстоятельству недостатками.

Мы не принимали во внимание стаж хирурга и количество выполняемых им операций в год. В то же время есть основания полагать, что это может быть важным фактором, определяющим судьбу доступа [20, 21]. В наших условиях, по нашему мнению, этим фактором можно пренебречь, поскольку все хирурги, участвующие в операциях, имели опыт более 8 лет и каждый выполнял более 200 операций в год.

Мы не принимали во внимание результаты ультразвукового исследования. Это заслуживает отдельного анализа, который будет опубликован отдельно.

ВЫВОДЫ

Факторами снижения риска первичной дисфункции являются наблюдение врачом-нефрологом (в течение 6 месяцев до начала ГД), предварительный осмотр врачом-хирургом, дополненный ультразвуковым исследованием. Первичная дисфункция не ассоциирована со снижением выживаемости пациентов (после коррекции на коморбидный фон и возраст), но ассоциирована со снижением вторичной проходимости сосудистого доступа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24 (3): 465–473. doi: 10.1681/ASN.2012070643.
2. Remuzzi A, Bozzetto M. Biological and Physical Factors Involved in the Maturation of Arteriovenous Fistula for Hemodialysis. *Cardiovasc Eng Technol.* 2017; 8 (3): 273–279. doi: 10.1007/s13239-017-0323-0.
3. Gallieni M, Hollenbeck M, Inston N, Kumwenda M, Powell S, Tordoir J et al. Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34 (Suppl 2): ii1–ii42. doi: 10.1093/ndt/gfz072.
4. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (4 Suppl 2): S1–S164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
5. Voorzaat BM, van der Bogt KEA, Janmaat CJ, van Schaik J, Dekker FW, Rotmans JJ et al. Arteriovenous Fistula Maturation Failure in a Large Cohort of Hemodialysis Patients in the Netherlands. *World J Surg.* 2018; 42 (6): 1895–1903. doi: 10.1007/s00268-017-4382-z.
6. Huber TS, Berceli SA, Scali ST, Neal D, Anderson EM, Allon M et al. Arteriovenous Fistula Maturation, Functional Patency, and Intervention Rates. *JAMA Surg.* 2021; 156 (12): 1111–1118. doi: 10.1001/jamasurg.2021.4527.
7. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP et al. Editor's Choice – Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55 (6): 757–818. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001.
8. Woodside KJ, Bell S, Mukhopadhyay P, Repeck KJ, Robinson IT, Eckard AR et al. Arteriovenous Fistula Maturation in Prevalent Hemodialysis Patients in the United States: A National Study. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71 (6): 793–801. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.020.
9. Farrington CA, Robbin ML, Lee T, Barker-Finkel J, Allon M. Early Predictors of Arteriovenous Fistula Maturation: A Novel Perspective on an Enduring Problem. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31 (7): 1617–1627. doi: 10.1681/ASN.2019080848.
10. Copeland T, Lawrence P, Woo K. Outcomes of initial hemodialysis vascular access in patients initiating dialysis with a tunneled catheter. *J Vasc Surg.* 2019; 70 (4): 1235–1241. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.036.
11. Yan Y, Ye D, Yang L, Ye W, Zhan D, Zhang L et al. A meta-analysis of the association between diabetic patients and AVF failure in dialysis. *Ren Fail.* 2018; 40 (1): 379–383. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456464.
12. Yap Y-S, Chi W-C, Lin C-H, Liu Y-C, Wu Y-W. Association of early failure of arteriovenous fistula with mortality in hemodialysis patients. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 5699. doi: 10.1038/s41598-021-85267-6.

13. Al-Jaishi AA, Oliver MJ, Thomas SM, Lok CE, Zhang JC, Garg AX et al. Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (3): 464–478. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.023.
14. Bylsma LC, Gage SM, Reichert H, Dahl SLM, Lawson JH. Arteriovenous Fistulae for Haemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 54 (4): 513–522. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.024.
15. Hajibandeh S, Burton H, Gleed P, Hajibandeh S, Wilmink T. Impact of arteriovenous fistulas versus arteriovenous grafts on vascular access performance in haemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Vascular.* 2022; 30 (6): 1021–1033. doi: 10.1177/17085381211041473.
16. Wu CC, Jiang H, Cheng J, Zhao LF, Sheng KX, Chen JH. The outcome of the proximal radial artery arteriovenous fistula. *J Vasc Surg.* 2015; 61 (3): 802–808. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.112.
17. Jennings WC, Mallios A, Mushtaq N. Proximal radial artery arteriovenous fistula for hemodialysis vascular access. *J Vasc Surg.* 2018; 67 (1): 244–253. doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.114.
18. Rooijens PP, Tordoir JH, Stijnen T, Burgmans JP, Smet de AA, Yo TI. Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure rate. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 28 (6): 583–589. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.08.014.
19. Lee T. Fistula First Initiative: Historical Impact on Vascular Access Practice Patterns and Influence on Future Vascular Access Care. *Cardiovasc Eng Technol.* 2017; 8 (3): 244–254. doi: 10.1007/s13239-017-0319-9.
20. Shahinian VB, Zhang X, Tilea AM, He K, Schaubel DE, Wu W et al. Surgeon Characteristics and Dialysis Vascular Access Outcomes in the United States: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (2): 158–166. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.001.
21. Regus S, Almási-Sperling V, Rother U, Meyer A, Lang W. Surgeon experience affects outcome of forearm arteriovenous fistulae more than outcomes of upper-arm fistulae. *J Vasc Access.* 2017; 18 (2): 120–125. doi: 10.5301/jva.5000639.

Статья поступила в редакцию 16.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 16.09.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-172-182

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЗАПЛАТ ИЗ ПОЛИУРЕТАНА И КСЕНОПЕРИКАРДА НА ПРИМЕРЕ КРУПНОЙ ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ

Е.А. Сенокосова, Е.С. Прокудина, Р.А. Мухамадияров, Е.А. Великанова, Е.О. Кривкина, А.В. Миронов, Е.С. Сардин, Л.В. Антонова

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

Цель: провести сравнительную оценку особенностей ремоделирования заплат из полиуретана (ПУ) и бычьего перикарда (БП), имплантированных на 6 месяцев в сонную артерию овцы. **Материалы и методы.** Синтетические матрицы изготавливали из 12% раствора ПУ в хлороформе методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC, Япония). Для сравнения использовали биологические матрицы из БП коммерческого производства (Кем-Периплас Нео, ЗАО «Неокор», Россия). Матрицы имплантировали в виде сосудистых заплат в сонные артерии овцам ($n = 3$). Срок имплантации составил 6 месяцев. Прокходимост артерий с имплантированными сосудистыми протезами оценивали методом ультразвукового исследования. После эксплантации образцы матриц изучали с помощью гистологического исследования, сканирующей электронной микроскопии и конфокальной микроскопии с предварительной окраской специфическими флюоресцентно мечеными антителами. Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism 8. **Результаты.** Через 6 месяцев имплантации матриц из ПУ и БП в стенку сонной артерии овец выявлена полная проходимость сосудов без аневризматических расширений, значимых стенозов и гематом. ПУ-матрикс отличился менее выраженной соединительно-тканной капсулой и отсутствием гиперплазии неоинтимы, толщина ремоделированной ПУ-стенки составила 731,2 (711,5; 751,3) мкм. Одновременно выявлена гиперплазия неоинтимы БП, толщина которой составила 627 (538; 817) мкм, а толщина ремоделированной стенки – 1723 (1693; 1772) мкм. Эндотелизация и структурная сохранность ПУ-матрикса были выше в сравнении с БП. **Заключение.** ПУ-матрикс – новый эффективный материал для сосудистой реконструкции, доказавший способность к гармоничному ремоделированию, биоинертности и структурную сохранность в условиях кровотока в исследовании *in vivo* на овцах. За счет высоких эластических свойств и долговечности ПУ интересен как монокомпонент, так и в составе композитного материала, пригодного для создания изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии.

Ключевые слова: полиуретан, заплата для артериальной реконструкции, сосудистый протез, ксеноперикард, электроспиннинг, сонная артерия.

FEATURES OF POLYURETHANE AND XENOPERICARDIAL PATCH REMODELING USING A LARGE ANIMAL MODEL AS AN EXAMPLE

E.A. Senokosova, E.S. Prokudina, R.A. Mukhamadiyarov, E.A. Velikanova, E.O. Krivkina, A.V. Mironov, E.S. Sardin, L.V. Antonova

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

Objective: to compare the remodeling features of polyurethane (PU) and bovine pericardium (BP) patches that have been implanted in a sheep carotid artery for 6 months. **Materials and methods.** Synthetic matrices were fabricated from a 12% PU solution in chloroform by electrospinning on a Nanon-01A machine (MECC, Japan). Biological matrices made from commercially produced PU (Kem-Periplas Neo, CJSC Neocor, Russia) were used

Для корреспонденции: Сенокосова Евгения Андреевна. Адрес: 650002, Кемерово, б-р акад. Л.С. Барбараша, 6. Тел. (951) 611-60-76. E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

Corresponding author: Evgeniya Senokosova. Address: 6, Bul'var Barbarasha, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (951) 611-60-76. E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

for comparison. The matrices were implanted as vascular patches into sheep carotid arteries ($n = 3$). Implantation period was 6 months. Via ultrasound scan, the patency of arteries bearing the implanted vascular prostheses was evaluated. After removal, the matrix samples were studied by histological examination, scanning electron microscopy and confocal microscopy. Prior to this, they had been stained with specific fluorescently labeled antibodies. The GraphPad Prism 8 application was used to process statistical data. **Results.** The sheep carotid artery wall was completely patent, with no aneurysmal dilatations, significant stenoses, and hematomas six months after the PU and BP matrices were implanted. The PU matrix was distinguished by a less pronounced connective-tissue capsule and no neointima hyperplasia; the thickness of the remodeled PU wall was 731.2 (711.5; 751.3) μm . At the same time, there was BP neointimal hyperplasia with a thickness of 627 (538; 817) μm and a remodeled wall thickness of 1723 (1693; 1772) μm . In comparison to BP, the PU matrix exhibited greater endothelialization and structural integrity. **Conclusion.** An *in vivo* study on sheep demonstrated the potential of PU matrix, a novel and effective material for vascular reconstruction, to maintain harmonious remodeling, bioinertness and structural integrity when in contact with blood. Due to its excellent elastic qualities and durability, PU is interesting both as a monocomponent and as a component of a composite material that can be used to create products for the needs of cardiovascular surgery.

Keywords: *polyurethane, arterial patch, vascular prosthesis, xenopericardium, electrospinning, carotid artery.*

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. Атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов является одним из наиболее распространенных заболеваний, также активно затрагивающее сонные артерии с развитием стенозов разной степени [2–5]. «Золотым стандартом» хирургического лечения гемодинамически значимого стеноза сонных артерий является ангиопластика, предполагающая иссечение участка сосуда с атеросклеротической бляшкой и закрытие разреза первичным швом или сосудистой заплатой. В качестве заплаты применяются аутологичные сосуды или коммерческие лоскуты (децеллюляризованный перикард крупного рогатого скота, подслизистая оболочка тонкого кишечника свиньи – SIS, политетрафторэтилен – PTFE, полиэтилентерефталат – Dacron), однако они имеют ряд недостатков, часто не позволяющих добиться эффективного лечения на всю жизнь и требующих повторной операции по замене заплаты.

Аутологичные сосуды (большая подкожная вена голени, верхняя щитовидная артерия) являются лучшей основой для заплаты, так как они обладают полной биосовместимостью без иммунной реакции, а также устойчивы к тромбозу и рестенозу. Однако их использование сопряжено с дополнительным хирургическим вмешательством у пациента и может быть ограничено наличием сосудистых заболеваний, недостаточным размером пригодного участка для имплантации [6, 7]. Несмотря на широкое использование, ксеноперикардальный лоскут имеет серьезный недостаток – применение цитотоксичного глутарового альдегида, выступающего в роли стабилизирующего сшивающего агента при обработке материала. Предварительная подготовка такого лоскута

подразумевает многократную отмывку по протоколу, что не является 100% гарантией предотвращения попадания токсичного вещества в организм. Помимо этого, глутаровый альдегид провоцирует кальцификацию [8]. Поэтому в настоящее время развиваются различные способы обработки и консервации ксеноматериала [9, 10]. Клинические испытания SIS в качестве заплаты показали минимальное кровотечение при имплантации, но при этом происходило образование псевдоаневризм уже через 6 месяцев. Выявлен дисбаланс деградации заплаты и синтеза новообразованной ткани, что может непредсказуемо повлиять на целостность SIS [11]. Полимерные заплаты имеют ряд выигрышных характеристик. Расширенный PTFE имеет пористую структуру, низкую тромбогенность и способен поддерживать эндотелизацию. Dacron обладает высокой прочностью и устойчивостью к избыточному растяжению [7]. Однако сообщается, что при имплантации PTFE требуется больше времени для гемостаза, а в отдаленном периоде отмечаются случаи гемодинамически значимого и ипсилатерального инсультов [12, 13]. Использование заплаты Dacron ассоциировано с риском воспалительной реакции на инородное тело, инфекции, периоперационным комбинированным инсультом, транзиторной ишемической атакой и рестенозом [14–16].

Создание нового материала для ангиопластики, способного поддерживать долгосрочную проходимость реконструированного кровеносного сосуда с минимизацией рисков рестенозов, аневризм, деструктивных изменений и воспалительной реакцией – актуальная задача. Методы тканевой инженерии позволяют получать материалы на натуральной и синтетической основе, обладающие биомиметической структурой.

Для создания такого материала мы остановили свой выбор на полиуретане (ПУ) медицинского назначения (TecoFlex). ПУ представляют собой класс полимеров с подходящими для наших задач свойствами: высокой прочностью на разрыв, эластичностью и устойчивостью к изгибу; износостойкостью; малым радиусом перегиба у трубчатых конструкций; устойчивостью к воздействию микробов и гидролизу; био- и гемосовместимостью [17]. ПУ уже стали неотъемлемой частью в изготовлении элементов медицинского инструмента, а также при создании имплантируемых изделий [18, 19]. При *in vitro* и *in vivo* исследованиях ПУ не было выявлено признаков его биodeградации [20–22]. Мы ожидаем, что устойчивость к деградации обеспечит структурную стабильность ПУ-матрикса при remodelировании в условиях функционирования в составе сосудистого бассейна и предупредит аневризмообразование.

Согласно литературным данным, овцы считаются оптимальной крупной животной моделью для преклинических испытаний тканеинженерных изделий для сердечно-сосудистой хирургии, с помощью которой можно оценить проходимость, эндотелизацию, тромборезистентность и аневризмообразование в локации имплантации [23].

В данном исследовании 3D пористый нетканый матрикс на основе 12% ПУ имплантировали в сонную артерию овцы в качестве заплаты на длительный срок – 6 месяцев – для оценки его проходимости и remodelирования. В роли материала сравнения выступил коммерческий лоскут из бычьего перикарда (БП), который используется при ангиопластике в НИИ КПССЗ и ГБУЗ «КККД».

Благодаря данному исследованию станет возможным установление пригодности использования ПУ в создании изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии.

Цель исследования – оценить особенности remodelирования сосудистых заплат из синтетического полиуретана (ПУ) и сравнить с бычьим перикардом (БП) при имплантации в сонную артерию овцы на 6 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изготовление матриксов

Матриksы изготавливали из 12% раствора синтетического полиуретана (ПУ, TecoFlex EG-80A; Lubrizol Advanced Materials, США) в хлороформе (Вектон, Россия) методом электроспиннинга на аппарате Nanon-01A (МЕСС, Япония) при следующих параметрах: напряжение 20 кВ, скорость вращения коллектора 200 об/мин, скорость подачи раствора 0,5 мл/ч, время очистки иглы 30 с.

Для сравнения использовали биологические матриksы из бычьего перикарда коммерческого производства (Кем-Периплас Нео, ЗАО «Неокор», Россия).

Имплантация матриксов в сонную артерию овец

Операции по имплантации синтетических и биологических матриксов в качестве сосудистых заплат выполняли на самках овец эдильбаевской породы. Масса каждого животного в среднем составила 42–45 кг. Операции проводили последовательно в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г., «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципами Европейской конвенции (г. Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Работа одобрена локальным этическим НИИ КПССЗ (протокол № 6 от 4 мая 2023 года).

Матриksы из ПУ и БП имплантировали в сонную артерию овцам на 6 месяцев ($n = 3$, по 1 образцу на каждую разновидность заплат). Размер имплантированных заплат 4×40 мм.

Операции выполняли у животных под общим наркозом. Анестезиологическое пособие, интраоперационное медикаментозное ведение и послеоперационное медикаментозное сопровождение осуществляли в соответствии с протоколами, описанными ранее [24]. В процессе оперативного вмешательства проводили мониторинг следующих показателей: АД, ЧСС, SpO₂. ИВЛ: ЧД – 12–15/мин, РЕЕР 7–9 mbar, ДО 6–8 мл/кг, FiO₂ – 40–60%.

Основной этап имплантации включал доступ к сонной артерии, системное введение гепарина 5000 ЕД/в, пережатие сонной артерии, продольную артериотомию длиной до 40,0 мм. Матриksы размером 40,0×4,0 мм вшивали узловыми швами в аортотомический дефект с использованием нити Prolene 6/0 (Ethicon, США). Кровоток запускали в соответствии со стандартным протоколом профилактики воздушной эмболии. Хирургическую рану ушивали нитью Vicril 2,0 (Ethicon, США). Шов обрабатывали клеем БФ, подкожно вводили эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; экстубировали животное.

Оценка проходимости сосудов с имплантированными матриксами

Прижизненную проходимость сонных артерий с имплантированными матриксами у овец оценивали методом ультразвукового исследования с помощью портативной переносной системы цветной доплерографии премиум-класса M7 (Mindray, Китай) через 1 и 5 суток после операции, далее – 1 раз в 2 месяца

вплоть до предполагаемого срока вывода животного из эксперимента (6 месяцев).

Сканирующая электронная микроскопия

Эксплантированные образцы матриксов из ПУ и БП с прилежащим участком сонной артерии фиксировали в 10% водном растворе формалина (pH 7,4, БиоВитрум, Россия). Далее постфиксацию, обезвреживание спиртами и окраску эксплантатов уранил-ацетатом проводили согласно методике, описанной ранее [25]. Окрашенные образцы заплат заливали в эпоксидную смолу Epon (Electron Microscopy Science, США). Эпоксидные блоки шлифовали и полировали на установке TegraPol-11 (Struers, США). После этого образцы контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и напыляли углерод толщиной 10–15 нм с помощью вакуумного напылительного поста (ЕМ ACE200, Leica). Структуру поверхности изучаемых образцов визуализировали в обратно-рассеянных электронах на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Гистологическое исследование образцов

Подготовка эксплантированных образцов ПУ и БП матриксов для гистологического исследования проводилась в соответствии с методикой, описанной ранее [26]. После процедуры депарафинизации часть полученных срезов окрашивали гематоксилином Гарриса (БиоВитрум, Россия, Новосибирск) и эозином (БиоВитрум, Россия, Новосибирск) с последующей отмывкой в проточной воде, фиксацией в 96% спирте и просветлением в о-ксилоле. Коллагенизацию исследуемых образцов оценивали по методу Ван-Гизона: последовательная окраска препаратов гематоксилином Вейгерта (БиоВитрум, Россия, Новосибирск) и пикрофуксином (БиоВитрум, Россия, Новосибирск). Присутствие кальция идентифицировали после окраски срезов ализариновым красным С (Химсервис, Россия) и ядерным красителем DAPI (Sigma-Aldrich, США). Далее срезы заливали монтирующей средой «Витрогель» (БиоВитрум, Россия, Новосибирск) и исследовали с помощью микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении $\times 100$, $\times 200$.

Конфокальная микроскопия

Для иммунофлюоресцентного исследования изготавливали срезы из замороженных эксплантированных образцов с использованием криотома (Microm HM 525, Thermo Scientific), которые затем фиксировали в 4% растворе параформальдегида в течение 10 мин и проводили их пермеабиллизацию раствором Triton-X100 (Sigma-Aldrich, США) в течение 15 мин. Изготовленные срезы окрашивали специфическими первичными кроличьими антителами к CD31 (Abcam, Великобритания) и мышинными антителами

к α -актину гладкомышечных клеток (Abcam, Великобритания); кроличьими антителами к фактору фон Виллебранда (vWF, Abcam, Великобритания); кроличьими антителами к коллагену IV типа (Abcam, Великобритания) и мышинными антителами к коллагену I типа (Abcam, Великобритания); кроличьими антителами к коллагену III типа (Novus Biologicals, США). Инкубацию срезов с первичными антителами проводили в течение ночи при 4 °C, затем со вторичными антителами осли к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (Thermo Fisher, США), и антителами осли к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (Thermo Fisher Scientific, США), в течение 1 часа при комнатной температуре. После каждого этапа окрашивания срезы тщательно промывали фосфатно-солевым буфером с добавлением 0,1% Tween (Sigma-Aldrich, США). От автофлюоресценции избавлялись обработкой срезов Autofluorescence Eliminator Reagent (Millipore, США) по методике производителя. Ядра клеток окрашивали красителем DAPI (10 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США) в течение 30 минут. Препараты исследовали с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM 700 (Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проводили с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me), 25–75% процентилей (Q1; Q3). Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты имплантации ПУ-матрикса в сонную артерию овцы

По результатам УЗИ, спустя 6 месяцев имплантации ПУ-матрикса сонная артерия была полностью проходима; значимых аневризматических расширений, стенозов и гематом не обнаружено (рис. 1, а, б). Скорость кровотока в сосуде с заплатой составила 75 см/с.

При визуальном осмотре в момент доступа к сонной артерии овцы состояние имплантированного ПУ-матрикса соответствовало результатам УЗИ. Участок имплантации был умеренно окутан соединительнотканной капсулой без признаков воспаления. Имплантированная заплатка не имела значимых структурных изменений и аневризматических расширений. Макроскопически ПУ-матрикс имел полное сходство со стенкой сонной артерии благодаря полноценной

консолидации с ней и ремоделированию (рис. 1, а–в). Эксплантат был мягким и упругим.

При поперечном разрезе сонной артерии с имплантированной заплатой установлено, что ПУ-матрикс способен поддерживать круглый просвет в комплексе со стенкой сосуда (рис. 1, г). Стенка матрикса не имела гиперплазии неоинтимы и соответствовала по толщине стенке сонной артерии.

Гистологическое исследование показало, что ПУ-матрикс сохраняет структурную целостность без признаков воспаления и кальцификации как в толще заплаты, так и в окружающих тканях, что свидетельствует о низкой скорости резорбции материала и его высокой биосовместимости (рис. 2, а–г). Толщина ПУ-матрикса составила 343,3 (331,3; 361,2) мкм. С внутренней поверхности сосуда в проекции имплантированной заплаты сформировалась неоинтима, толщина которой составила 191,4 (164,3; 289,2) мкм. Снаружи заплата покрыта вновь образованной адвентицией, толщина которой составила 192,2 (164,0; 289,2) мкм. Параметры нативной сонной артерии овцы: интима 20,14 (16,32; 22,70) мкм; медиа 530,1 (517,2; 547,7) мкм; адвентиция 202,6 (190,6; 212,7) мкм.

Таким образом, ремоделирование имплантированного ПУ-матрикса в условиях кровотока развивалось с формированием неоинтимы и неоадвентиции. Совокупная толщина стенки сосуда с заплатой (731,2 (711,5; 751,3) мкм) спустя 6 месяцев имплантации

значимо не отличалась от толщины собственной стенки сонной артерии овцы (766,8 (740,4; 791,2) мкм).

При исследовании эксплантированного ПУ-матрикса методом СЭМ подтверждены результаты гистологического исследования: не выявлено гиперплазии неоинтимы, признаков воспаления и кальцификации (рис. 2, д–з). Внутренняя поверхность сосуда в проекции имплантированной заплаты выстлана непрерывным слоем эндотелиоподобных клеток (рис. 2, е). На границе неоинтимы и заплаты присутствовали макрофаги, некоторые из которых способны к миграции в толщу матрикса (рис. 2, ж).

Внешняя сторона матрикса покрыта неоадвентицией, наполненной гистологическими элементами, характерными для адвентициальной оболочки сонной артерии, включая вновь образованные *vasa vasorum* (рис. 2, а, з). При этом поверхность имплантированной заплаты, обращенная к неоадвентиции, обладала признаками частичной биорезорбции: матрикс окружен скоплением гигантских многоядерных клеток инородного тела, в цитоплазме которых имеются единичные отщепленные волокна ПУ (рис. 2, з). В целом клетки моноцитарно-макрофагального ряда и гигантские многоядерные клетки инородного тела встречались только в поверхностных слоях заплаты, в то время как в толще ПУ-матрикса обнаружено лишь небольшое количество клеточных элементов (рис. 2, ж, з).

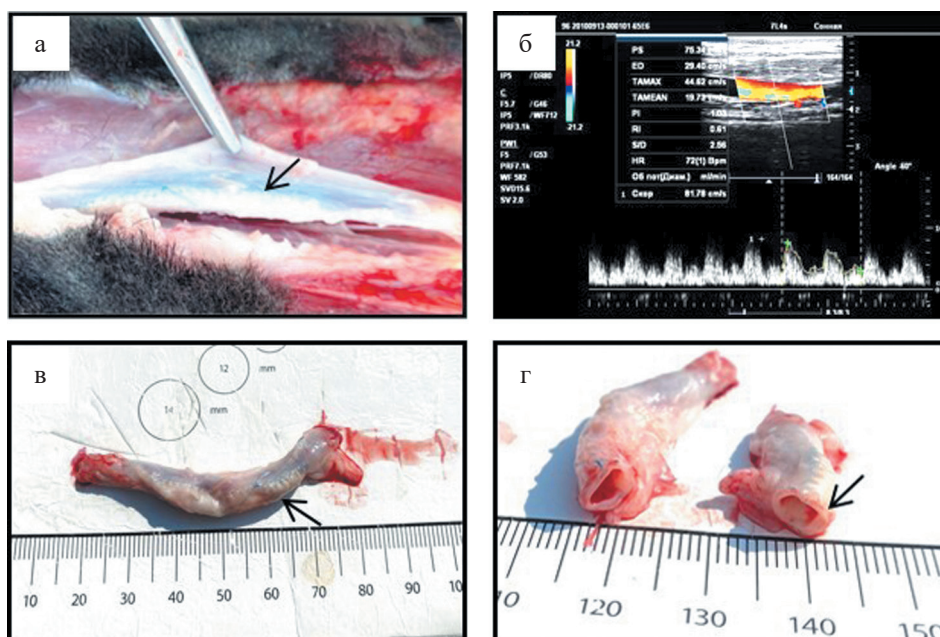


Рис. 1. ПУ-матрикс: а – вид на ПУ-матрикс через 6 месяцев имплантации в сонную артерию овцы; б – УЗИ сонной артерии через 6 месяцев после имплантации ПУ-матрикса; в – эксплантированный ПУ-матрикс с прилежащими участками сонной артерии овцы; г – поперечный срез сонной артерии с имплантированным ПУ-матриксом

Fig. 1. PU matrix: а – view of the PU matrix 6 months after implantation in a sheep carotid artery; б – ultrasound scan image of the carotid artery 6 months after PU matrix implantation; в – explanted PU matrix with neighbouring sections of the sheep carotid artery; г – cross section of the carotid artery with the implanted PU matrix

Анализ результатов иммунофлуоресцентного исследования с последующей конфокальной микроскопией показал присутствие α -актин-продуцирующих гладкомышечноподобных клеток в неоинтима (рис. 3, а). Внутренняя поверхность сосуда в проекции имплантированного ПУ-матрикса выстлана

монослоем зрелых эндотелиальных клеток, синтезирующих фактор фон Виллебранда (рис. 3, б).

Коллаген III и IV типов присутствовал во всех слоях исследуемых срезов (толща ПУ-матрикса, неоинтима, неоадвентиция), однако наибольшее свечение окрашенных белков наблюдалось в облас-

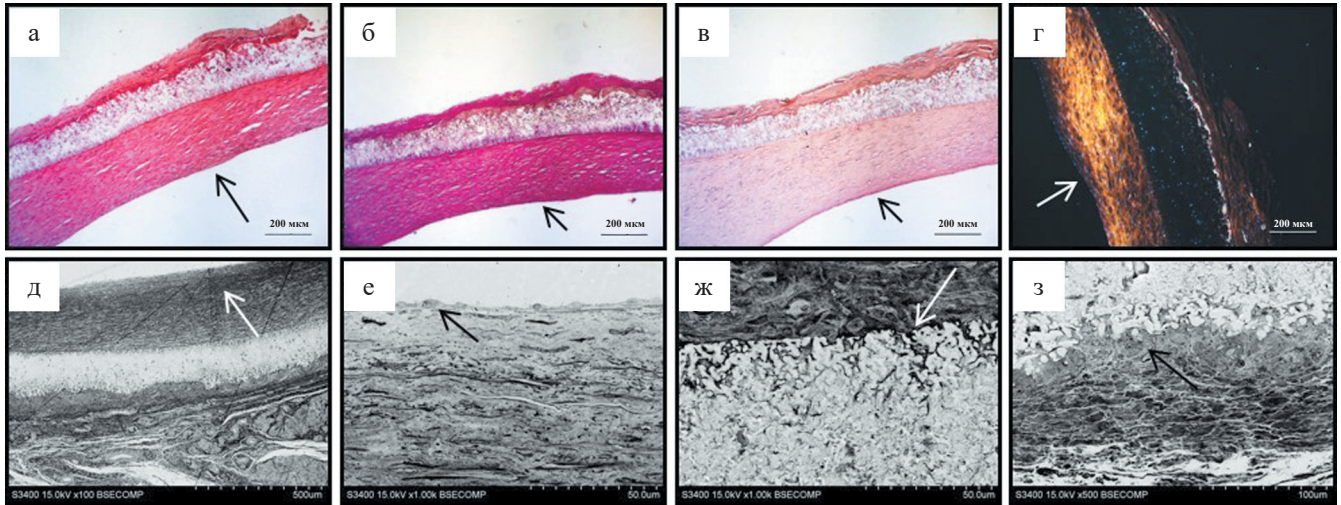


Рис. 2. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии ПУ-матрикса спустя 6 месяцев имплантации в сонную артерию овцы (стрелками белого и черного цвета обозначена неоинтима сосуда): а – общий вид эксплантированного ПУ-матрикса, окр. гематоксилин + эозин, $\times 50$; б – общий вид ПУ-матрикса, окр. по Ван-Гизону, $\times 50$; в – общий вид ПУ-матрикса, окр. ализариновым красным С, $\times 50$; г – общий вид ПУ-матрикса, флуоресцентный снимок, окр. ядер Dapi, $\times 50$; д – общий вид матрикса, $\times 100$; е – неоинтима, $\times 1000$; ж – зона стыка неоинтимы сосуда и ПУ-матрикса, $\times 1000$; з – единичные гигантские клетки инородного тела с волокнами ПУ в цитоплазме в зоне прилегания неоадвентиции к матриксу, $\times 500$

Fig. 2. Results of histological examination and scanning electron microscopy of the PU matrix 6 months after implantation into a sheep carotid artery (white and black arrows indicate neointima of the vessel): а – general view of the explanted PU matrix, H&E stain, $\times 50$; б – general view of the PU matrix, Van Gieson's stain, $\times 50$; в – general view of the PU matrix, alizarin red S stain, $\times 50$; г – general view of the PU matrix, DAPI-stained fluorescence image, $\times 50$; д – general view of the matrix, $\times 100$; е – neointima, $\times 1000$; ж – area of junction between vessel neointima and PU matrix, $\times 1000$; з – single foreign-body giant cells with PU fibers in the cytoplasm in the area of contact between the neoadventitia and the matrix, $\times 500$

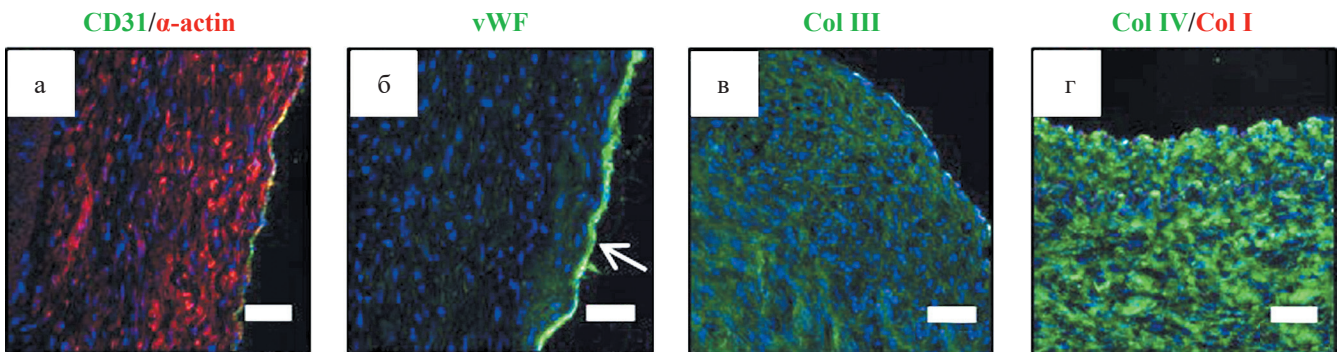


Рис. 3. Результаты иммунофлуоресцентного исследования ПУ-матрикса через 6 месяцев имплантации в сонную артерию овцы, $\times 200$, масштабная линейка 50 мкм: а – эндотелий на внутренней поверхности (CD31, зеленое свечение), клетки, содержащие α -актин (красное свечение); б – фактор фон Виллебранда (vWF, зеленое свечение); в – коллаген III типа (Col III, зеленое свечение); г – коллаген IV типа (Col IV, зеленое свечение), коллаген I типа (Col I, красное свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение)

Fig. 3. Results of immunofluorescence study of PU matrix 6 months after implantation in a sheep carotid artery, $\times 200$, scale bar 50 μm : а – endothelium on the inner surface (CD31, green glow), alpha actin-containing cells (red glow); б – von Willebrand factor (vWF, green glow); в – collagen type III (Col III, green glow); г – collagen type IV (Col IV, green glow), collagen type I (Col I, red glow), DAPI-stained cell nuclei (blue glow)

ти эндотелия (рис. 3, в, г). Наполненность матрикса клетками была невысокой.

В итоге ремоделирование ПУ-матрикса, имплантированного в сонную артерию овцы на 6 месяцев, привело к формированию трехслойной структуры – тканевого аналога интактной стенки сосуда. Отсутствие признаков преждевременной деградации материала заплаты, кальцификации, воспаления, а также аневризматических и стенотических изменений свидетельствует о высокой биосовместимости ПУ.

Результаты имплантации БП-матрикса в сонную артерию овцы

По данным УЗИ, спустя 6 месяцев после имплантации БП-матрикса в сонную артерию овцы сосуд был полностью проходим, аневризматических расширений, стеноза и значимых гематом не выявлено; скорость кровотока на участке с имплантированной заплатой составила в среднем 67 см/с (рис. 4, а, б).

Визуально в момент доступа к сонной артерии овцы на участке имплантации заплаты не было выявлено значимых структурных изменений, аневризматических расширений и гематом. Васкуляризованная соединительно-тканная капсула равномерно окутывала область имплантированного БП-матрикса (рис. 4, а, в). Эксплантат был упругим, имел плотную структуру.

На поперечном срезе сонной артерии установлено, что имплантированный БП-матрикс способен

поддерживать круглый просвет в комплексе со стенкой сосуда (рис. 4, г). Однако участок с имплантированной заплатой имел большую толщину по сравнению с собственной стенкой артерии, что может являться признаком гиперплазии неоинтимы.

Гистологический анализ эксплантационного БП-матрикса показал сохранность структуры биологической заплаты спустя 6 месяцев ее имплантации (рис. 5, а–г). Вместе с тем выявлены незначительные участки расслоения в толще заплаты, не нарушающие ее общей архитектуры. Признаков кальцификации и воспаления не обнаружено.

Ремоделирование БП-матрикса к концу 6-месячного срока имплантации привело к формированию неоинтимы, толщина которой составила 627 (538; 817) мкм, и неоадвентиции со средней толщиной 540 (504; 540) мкм. Общая толщина стенки сосуда с имплантированным БП-матриксом составила 1723 (1693; 1772) мкм, что почти в 2 раза превысило толщину интактной стенки сонной артерии (869 (833; 875) мкм) и свидетельствует о гиперплазии неоинтимы в проекции заплаты.

Детальное изучение эксплантационного БП-матрикса показало отсутствие признаков воспаления и кальцификации (рис. 5, д–з). Внутренняя поверхность сосуда выстлана рыхлым слоем эндотелиоподобных клеток. Обнаружены единичные участки

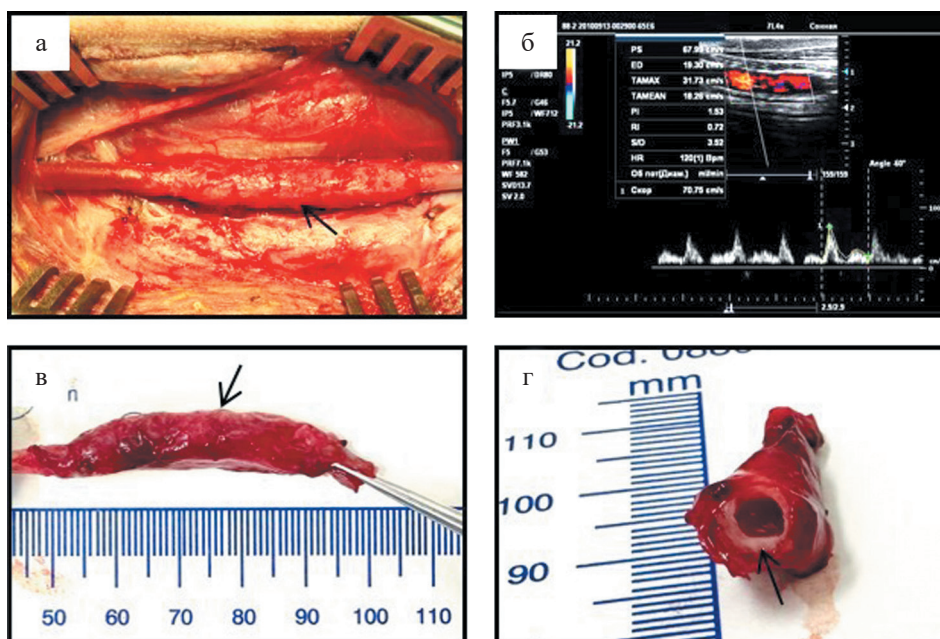


Рис. 4. БП-матрикс: а – вид на БП-матрикс через 6 месяцев имплантации в сонную артерию овцы; б – УЗИ сонной артерии спустя 6 месяцев после имплантации БП-матрикса; в – эксплантационный участок сонной артерии с имплантированным БП-матриксом; г – поперечный срез сонной артерии с имплантированным БП-матриксом

Fig. 4. BP matrix: а – view of the BP matrix 6 months after implantation in a sheep carotid artery; б – ultrasound scan of the carotid artery 6 months after implantation of the BP matrix; в – explanted section of the carotid artery with the implanted BP matrix; г – cross section of the carotid artery with the implanted BP matrix

расслоения в области имплантации БП-матрикса. Неоинтима имела тенденцию к утолщению как в центре заплаты, так и в области анастомозов.

Сам имплантированный ксеноперикардальный лоскут сохранял волокнистую структуру, характерную для бычьего перикарда. Клеточность заплаты невысокая, однако на границе с неоадвентицией

встречались единичные гигантские клетки инородного тела.

Анализ результатов иммунофлюоресцентного окрашивания эксплантированного БП-матрикса показал наличие плоских α -актин-продуцирующих клеток в составе неоинтимы (рис. 6, а). Эндотелиальный слой, выстилающий внутреннюю поверх-

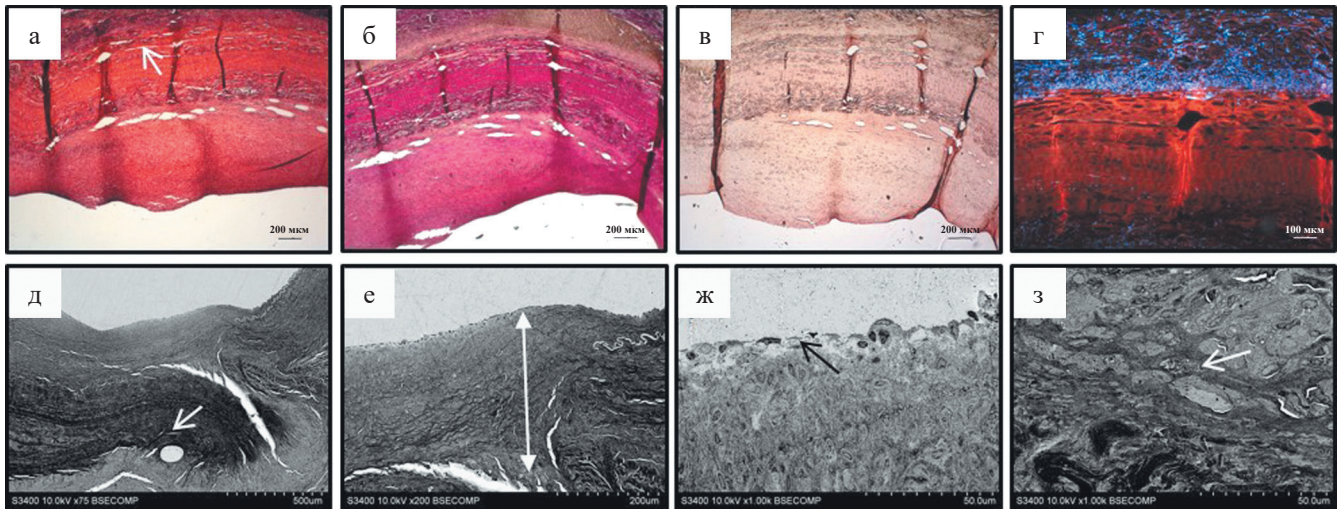


Рис. 5. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии БП-матрикса спустя 6 месяцев имплантации в сонную артерию овцы: а – общий вид БП-матрикса, окр. гематоксилин + эозин, $\times 50$; б – общий вид БП-матрикса, окр. по Ван-Гизону, $\times 50$; в – общий вид БП-матрикса, окр. ализариновым красным С, $\times 50$; г – общий вид БП-матрикса, флюоресцентный снимок, окр. ядер Dapi, $\times 100$; д – общий вид матрикса, $\times 75$; е – область анастомоза, $\times 200$; ж – неоинтима сосуда, $\times 1000$; з – единичные гигантские клетки инородного тела в зоне прилегания неоадвентиции к матриксу, $\times 1000$

Fig. 5. Results of histologic examination and scanning electron microscopy of the BP matrix 6 months after implantation into a sheep carotid artery: а – general view of the BP matrix, H&E stain, $\times 50$; б – general view of the BP matrix, Van Gieson's stain, $\times 50$; в – general view of the BP matrix, alizarin red C color, $\times 50$; г – general view of the BP matrix, DAPI-stained fluorescence image, $\times 100$; д – general view of the matrix, $\times 75$; е – area of anastomosis, $\times 200$; ж – vessel neointima, $\times 1000$; з – single foreign-body giant cells in the area of contact between the neoadventitia and the matrix, $\times 1000$

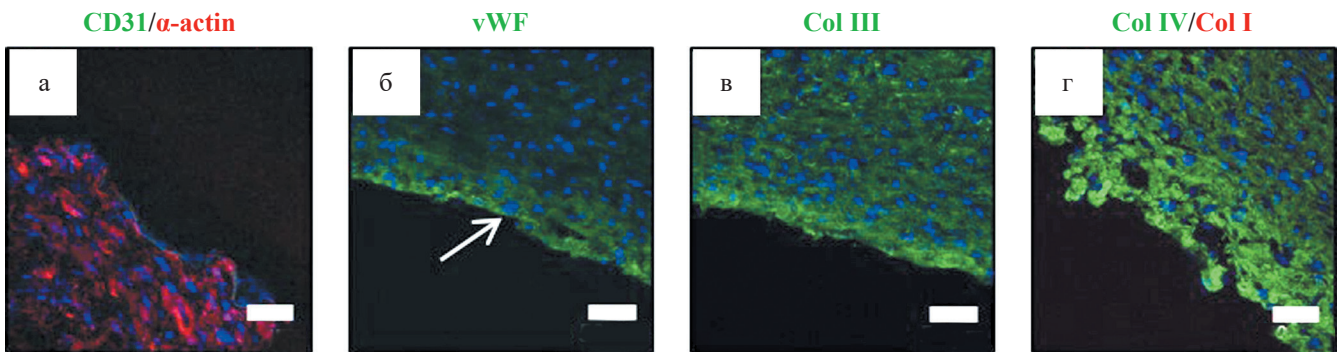


Рис. 6. Результаты иммунофлюоресцентного исследования БП-матрикса спустя 6 месяцев имплантации в сонную артерию овцы, $\times 200$, масштабная линейка 50 мкм: а – эндотелий на внутренней поверхности (CD31, зеленое свечение), клетки, содержащие α -актин (красное свечение); б – фактор фон Виллебранда (vWF, зеленое свечение); в – коллаген III типа (Col III, зеленое свечение); г – коллаген IV типа (Col IV, зеленое свечение), коллаген I типа (Col I, красное свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение)

Fig. 6. Results of immunofluorescence study of the BP matrix 6 months after implantation in a sheep carotid artery, $\times 200$, scale bar 50 μm : а – endothelium on the inner surface (CD31, green glow), alpha actin-containing cells (red glow); б – von Willebrand factor (vWF, green glow); в – collagen type III (Col III, green glow); г – collagen type IV (Col IV, green glow), collagen type I (Col I, red glow), DAPI-stained cell nuclei (blue glow)

ность сосуда, рыхлый, прерывистый: клетки слабо экспрессировали фактор фон Виллебранда (рис. 6, б). Волокна коллагена III типа присутствовали во всех слоях образца: неоинтима, матрикс и неоадвентиция (рис. 6, в). Коллаген IV типа представлен во всех слоях в виде отдельных ярко окрашенных секретирующих клеток (рис. 6, г).

Таким образом, ремоделирование имплантированного в сонную артерию овцы БП-матрикса развивалось по пути образования тканевого аналога стенки сосуда, включающего неоинтиму и неоадвентицию. Отличительной особенностью биологической заплаты явилось наличие участков расслоения, что является признаком деградации материала сосудистой заплаты. Обнаруженная спустя 6 месяцев имплантации выраженная гиперплазия неоинтимы свидетельствует о качественных отличиях имплантированного БП-матрикса и собственной стенки сонной артерии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Коммерческие трансплантаты для сосудистой реконструкции обладают рядом таких нерешенных проблем, как тромбоз, кальцификация, гиперплазия неоинтимы и аневризмообразование [27, 28]. Ксеноперикард помимо указанных выше недостатков подвергается структурной дегенерации, особенно у незрелых пациентов [29, 30]. В материалах PTFE и Dacron отмечено отложение кальция не только в толще самого трансплантата, но и в прилегающих сосудистых тканях: адвентиции, меди и интима [31]. Неоинтимальная гиперплазия является важной клинической проблемой в сосудистой хирургии, поскольку она ограничивает долгосрочную эффективность хирургической коррекции [32]. Ранее мы провели ряд исследований *in vitro* и подтвердили удовлетворительные физико-механические свойства ПУ-материала с перспективой нивелирования развития неоинтимальной гиперплазии: жесткость полиуретана была ниже в сравнении с ксеноперикардом [33]. Собственное исследование нового материала на основе 12% полиуретана, изготовленного методом электроспиннинга, на модели имплантации сосудистой заплаты в сонную артерию овцы на длительный срок установило несколько положительных характеристик ПУ, которые отсутствовали у коммерческого БП. Во-первых, разительное отличие двух материалов было установлено визуально уже на этапе эксплантации. Соединительно-тканый футляр БП был более плотный в сравнении с ПУ. При поперечном разрезе отмечено гармоничное сочетание ПУ со стенкой артерии, в отличие от БП, который был идентифицирован выраженным утолщением своей стенки. Во-вторых, гистологическое исследование выявило отсутствие гиперплазии неоинтимы ПУ-матрикса и большее соответствие с нативной артерией; толщина ремоделированной ПУ-стенки

составила 731,2 (711,5; 751,3) мкм. В то же время БП отличился гиперплазией неоинтимы, толщина которой составила 627 (538; 817) мкм, а стенка ремоделированного спустя 6 месяцев имплантации БП – 1723 (1693; 1772) мкм. В-третьих, эндотелиальная выстилка на ПУ была более целостной и функционально активной в сравнении с менее качественной эндотелизацией БП. В-четвертых, структурная сохранность материала была выше у ПУ: гигантские клетки инородного тела были обнаружены на границе с неоадвентицией; локация данных клеток у БП та же, однако отмечено наличие расслоения материала. Несмотря на 100% проходимость реконструированных сонных артерий с использованием обоих материалов и обеспечение физиологического кровотока на протяжении 6-месячной имплантации овцам с отсутствием аневризм, матрикс на основе полиуретана оказался более эффективным материалом, способным к гармоничному ремоделированию в условиях кровотока. ПУ можно использовать как монокомпонент либо в композитном составе с целью улучшения эластических свойств и увеличения долговечности изделий, предназначенных для сосудистой реконструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация ПУ-матрикса в качестве сосудистой заплаты продемонстрировала гармоничное ремоделирование своей стенки и сохранение полимерного каркаса в условиях кровотока на модели овцы. За счет высоких эластических свойств и долговечности ПУ интересен как монокомпонент, так и в составе композитного материала, пригодного для создания изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «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».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Calaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141 (9): e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W et al. World Stroke Organization (WSO): Glo-

- bal Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022; 17 (1): 18–29. doi: 10.1177/17474930211065917.
3. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016; 22 (1): 68–100. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0100.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10): 56–528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
5. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76 (25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
6. Яриков АВ, Балябин АВ, Яшин КС, Мухин АС. Хирургические методы лечения стеноза сонных артерий (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2015; 7 (4): 189–200. Yarikov AV, Balyabin AV, Yashin KS, Mukhin AS. Surgical Treatment Modalities of Carotid Artery Stenosis (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2015; 7 (4): 189–200. doi: 10.17691/stm2015.7.4.25.
7. Muto A, Nishibe T, Dardik H, Dardik A. Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects. *J Vasc Surg*. 2009; 50 (1): 206–213. doi: 10.1016/j.jvs.2009.01.062.
8. Чернявский АМ, Ларионов ПМ, Столяров МС, Стародубцев ВБ. Структурная трансформация ксеноперикарда после имплантации в сонную артерию (проспективное исследование). *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007; 4: 37–40. Chernyavskiy AM, Larionov PM, Stolyarov MS, Starodubtsev VB. Structural transformation of xenopericardium after implantation into the carotid artery (prospective study). *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2007; 4: 37–40.
9. Кудрявцева ЮА. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015; (4): 6–16. Kudryavtseva Yu.A. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015; (4): 6–16. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2015-4-6-16.
10. Резцова МА, Овчаренко ЕА, Глушкова ТВ, Кудрявцева ЮА, Барбараиш ЛС. Оценка резистентности к кальцификации ксеноперикарда, обработанного полигидроксисоединениями. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (1): 75–83. Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova TV, Kudryavtseva YuA, Barbarash LS. Evaluation of calcification resistance of xenopericardium treated with polyhydroxy compounds. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (1): 75–83. doi: 10.15825/1995-1191-2021-1-75-83.
11. Weber SS, Annenberg AJ, Wright CB, Braverman TS, Mesh CL. Early pseudoaneurysm degeneration in biologic extracellular matrix patch for carotid repair. *J Vasc Surg*. 2014; 59 (4): 1116–1118. doi: 10.1016/j.jvs.2013.05.012.
12. Фокин АА, Куватов АВ. Отдаленные результаты реконструкций сонных артерий с использованием заплат. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013; 6 (2): 239–243. Fokin AA, Kuvatov AV. Remote results of carotid artery reconstructions using a patch. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2013; 6 (2): 239–243.
13. Ren S, Li X, Wen J, Zhang W, Liu P. Systematic review of randomized controlled trials of different types of patch materials during carotid endarterectomy. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e55050. doi: 10.1371/journal.pone.0055050.
14. Alawy M, Tawfik W, ElKassaby M, Shalaby A, Zaki M, Hynes N, Sultan S. Late Dacron Patch Inflammatory Reaction after Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017; 54 (4): 423–429. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.015.
15. Xu JH, Altaf N, Tosenovsky P, Mwipatayi BP. Management challenges of late presentation Dacron patch infection after carotid endarterectomy. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bcr2017221541. doi: 10.1136/bcr-2017-221541.
16. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *Asian J Surg*. 2011; 34 (1): 32–40. doi: 10.1016/S1015-9584(11)60016-X.
17. Kucinska-Lipka J, Gubanska I, Janik H, Sienkiewicz M. Fabrication of polyurethane and polyurethane based composite fibres by the electrospinning technique for soft tissue engineering of cardiovascular system. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015; 46: 166–176. doi: 10.1016/j.msec.2014.10.027.
18. LaPorte RJ. Hydrophilic polymer coatings for medical devices. *Routledge*. 2017; 11–16. doi: 10.1201/9780203751381.
19. Kheradvar A, Groves EM, Dasi LP, Alavi SH, Tranquillo R, Grande-Allen KJ et al. Emerging trends in heart valve engineering: Part I. Solutions for future. *Ann Biomed Eng*. 2015; 43 (4): 833–843. doi: 10.1007/s10439-014-1209-z.
20. Bergmeister H, Grasl C, Walter I, Plasenzotti R, Stoiber M, Schreiber C et al. Electrospun small-diameter polyurethane vascular grafts: ingrowth and differentiation of vascular-specific host cells. *Artif Organs*. 2012; 36 (1): 54–61. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01297.x.
21. Grasl C, Bergmeister H, Stoiber M, Schima H, Weigel G. Electrospun polyurethane vascular grafts: *in vitro* mechanical behavior and endothelial adhesion molecule expression. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 93 (2): 716–723. doi: 10.1002/jbm.a.32584.
22. Bergmeister H, Schreiber C, Grasl C, Walter I, Plasenzotti R, Stoiber M et al. Healing characteristics of electrospun polyurethane grafts with various porosities. *Acta Biomater*. 2013; 9 (4): 6032–6040. doi: 10.1016/j.actbio.2012.12.009.
23. Schleimer K, Jalaie H, Afify M, Woitok A, Barbati ME, Hoeft K et al. Sheep models for evaluation of novel patch and prosthesis material in vascular surgery: tips and tricks to avoid possible pitfalls. *Acta Vet Scand*. 2018; 60 (1): 42. doi: 10.1186/s13028-018-0397-1.

24. Antonova LV, Mironov AV, Yuzhalin AE, Krivkina EO, Shabaev AR, Rezvova MA et al. A Brief Report on an Implantation of Small-Caliber Biodegradable Vascular Grafts in a Carotid Artery of the Sheep. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 May 21; 13 (5): 101. doi: 10.3390/ph13050101.
25. Antonova L, Kutikhin A, Sevostianova V, Lobov A, Repkin E, Krivkina E et al. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost- and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. *Polymers (Basel)*. 2022 Nov 26; 14 (23): 5149. doi: 10.3390/polym14235149.
26. Antonova L, Kutikhin A, Sevostianova V, Velikanova E, Matveeva V, Glushkova T et al. bFGF and SDF-1 α Improve In Vivo Performance of VEGF-Incorporating Small-Diameter Vascular Grafts. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 28; 14 (4): 302. doi: 10.3390/ph14040302.
27. Terakawa K, Yamauchi H, Lee Y, Ono M. A Novel Knitted Polytetrafluoroethylene Patch for Cardiovascular Surgery. *Int Heart J*. 2022; 63 (1): 122–130. doi: 10.1536/ihj.21-564.
28. Liesker DJ, Gareb B, Looman RS, Donners SJA, de Borst GJ, Zeebregts CJ, Saleem BR. Patch angioplasty during carotid endarterectomy using different materials has similar clinical outcomes. *J Vasc Surg*. 2023; 77 (2): 559–566.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2022.09.027.
29. Aguiari P, Fiorese M, Iop L, Gerosa G, Bagno A. Mechanical testing of pericardium for manufacturing prosthetic heart valves. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016; 22 (1): 72–84. doi: 10.1093/icvts/ivv282.
30. Fadeeva IS, Sorkomov MN, Zvyagina AI, Britikov DV, Sachkov AS, Evstratova YaV et al. Study of Biointegration and Elastic-Strength Properties of a New Xenopericardium-Based Biomaterial for Reconstructive Cardiovascular Surgery. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 167 (4): 496–499. doi: 10.1007/s10517-019-04558-1.
31. Lejay A, Bratu B, Kuntz S, Neumann N, Heim F, Chakfè N. Calcification of Synthetic Vascular Grafts: A Systematic Review. *EJVES Vasc Forum*. 2023; 29 (60): 1–7. doi: 10.1016/j.ejvsf.2023.05.013.
32. Collins MJ, Li X, Lv W, Yang C, Protack CD, Muto A et al. Therapeutic strategies to combat neointimal hyperplasia in vascular grafts. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012; 10 (5): 635–647. doi: 10.1586/erc.12.33.
33. Сенокосова ЕА, Прокудина ЕС, Матвеева ВГ, Великанова ЕА, Глушкова ТВ, Кошелев ВА и др. Тканеинженерный матрикс на основе полиуретана: исследование *in vitro*. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023; 12 (4S): 120–130. Senokosova EA, Prokudina ES, Matveeva VG, Velikanova EA, Glushkova TV, Koshelev VA et al. Tissue engineering matrix based on polyurethane: *in vitro* research. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023; 12 (4S): 120–130. [In Russ.]. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-120-130.

Статья поступила в редакцию 19.03.2024 г.
The article was submitted to the journal on 19.03.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-183-187

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭПОКСИОБРАБОТАННОГО БИОПРОТЕЗА КЛАПАНА, ФУНКЦИОНИРОВАВШЕГО 25 ЛЕТ У ПАЦИЕНТА С РЕВМАТИЧЕСКИМ ПОРОКОМ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, Е.А. Овчаренко

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

Ввиду развития дегенеративных изменений в створчатом аппарате биологических протезов клапанов сердца их долговечность редко превышает 20 лет. В настоящей статье мы приводим подробное патоморфологическое описание эпоксиобработанного биопротеза «КемКор», иссеченного из митральной позиции через 25 лет после имплантации. Анализ литературных источников показывает, что это самый продолжительный зарегистрированный период функционирования эпоксиобработанного имплантата.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, структурная дегенерация клапана, гистология, клинический случай.

PATHOMORPHOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL ANALYSIS OF AN EPOXY-TREATED BIOPROSTHETIC HEART VALVE FUNCTIONING FOR 25 YEARS IN A PATIENT WITH RHEUMATIC HEART DISEASE: A CASE REPORT

A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, T.N. Akentyeva, E.A. Ovcharenko

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

Bioprosthetic heart valves (BHVs) rarely last longer than 20 years due to the development of degenerative changes in their leaflets. We present a detailed pathomorphological description of KemCor, an epoxy-treated BHV that was removed from the mitral position 25 years after implantation. Literature review shows that this is the longest recorded lifespan of an epoxy-treated implant.

Keywords: bioprosthetic heart valves, structural valve degeneration, histology, clinical case.

ВВЕДЕНИЕ

Ограниченная долговечность является главным недостатком биологических протезов клапанов сердца (БП). В среднем эти медицинские изделия функционируют 10–15 лет, прежде чем потребуют замены из-за структурной дегенерации (СД) их биологического компонента [1]. С морфолого-гистологической точки зрения СД представляет собой необратимый процесс усталостного разрушения и кальцификации коллагеновой основы створчатого аппарата БП [1].

Дегенеративные изменения в створках становятся причиной гемодинамической дисфункции БП, обуславливая развитие стеноза и/или недостаточности клапана [1].

В нескольких работах подробно описана гистопатологическая картина СД, характерная для зарубежных БП [2, 3]. Важно отметить, что последние отличаются от ряда отечественных моделей способом консервации: при их изготовлении используют биоматериал животных, обработанный глутаровым

Для корреспонденции: Костюнин Александр Евгеньевич. Адрес: 650002, Кемерово, б-р акад. Л.С. Барбараша, 6. Тел. (900) 108-10-97. E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Corresponding author: Alexander Kostyunin. Address: 6, Bul'var Barbarasha, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (900) 108-10-97. E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

альдегидом (ГА), тогда как в России распространена уникальная технология стабилизации биоткани диглицидиловым эфиром этиленгликоля [4]. Долговечность консервированных диэпоксидными соединениями БП аналогична таковой зарубежных БП [4], однако гистопатологические черты СД слабо изучены для имплантатов этого типа [5, 6].

В настоящей статье мы приводим морфолого-гистологическое описание БП модели «КемКор» (ЗАО «НеоКор», Россия), который был иссечен по причине дисфункции через 25 лет после имплантации. Исследованный образец характеризуется самым длительным периодом функционирования среди эпоксиобработанных БП, которые получены в нашей клинике или описаны в литературе.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЛАНТИРОВАННОГО БИОПРОТЕЗА

Мужчине 1960 года рождения, страдающему от ревматической болезни сердца и стеноза митрального клапана, в 1995 году был имплантирован БП «КемКор» (ЗАО «НеоКор», Россия). Замена БП выполнена в 2020 году (через 25 лет) из-за протезной недостаточности IV степени. В анамнезе пациента не отмечено гипертонии, сахарного диабета, дислипидемии или почечной недостаточности.

Эксплантированный в ходе репротезирования БП был направлен в лабораторию для изучения. Макроскопический анализ показал присутствие многочисленных перфораций в куполе створок (рис. 1, а).

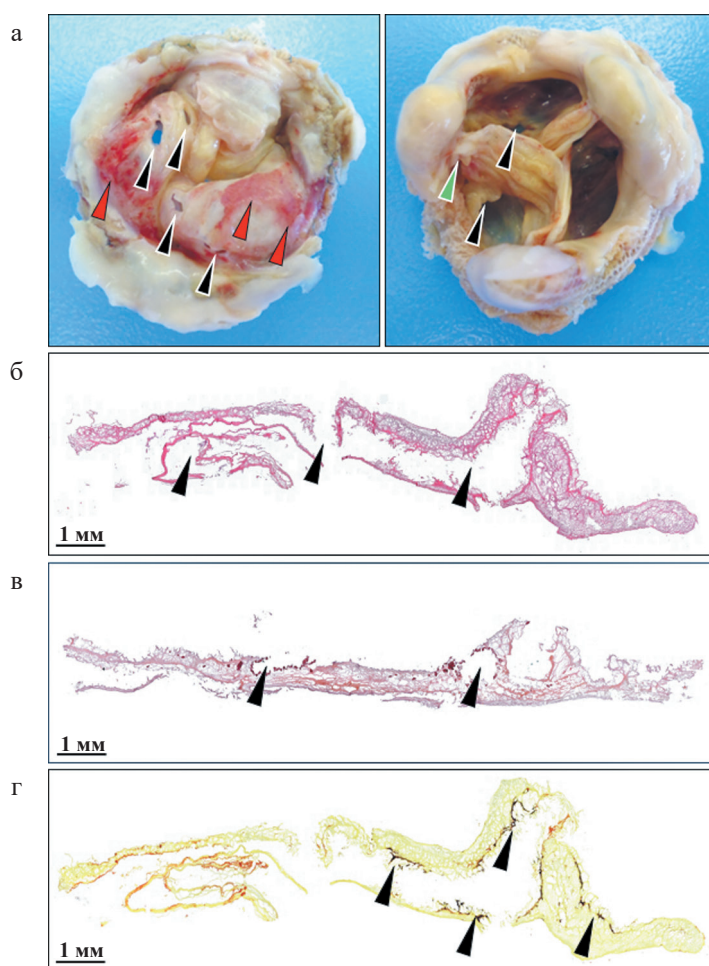


Рис. 1. Результаты макро- и микроскопического анализа исследованного биопротеза: а – изображение изученного образца (слева и справа – отдел притока и оттока соответственно; черные стрелки указывают на перфорации створок, красные – на внутристворочные кровоизлияния, зеленые – на участки нарастания паннуса); б – гистологический срез створки, окрашенный гематоксилином и эозином (стрелками отмечены участки расслоения и разрывов внеклеточного матрикса); в – срез, окрашенный ализариновым красным С (стрелки указывают на микрокальцификаты); г – срез, окрашенный по Граму (стрелками показаны колонии микроорганизмов)

Fig. 1. Results of macro- and microscopic analysis of the studied bioprosthetic heart valve: а – an image of the sample (left and right – inflow and outflow sections, respectively; black arrows indicate leaflet perforations, red indicate intravalvular hemorrhages, green shows pannus buildup areas); б – histological slice of the leaflet stained with hematoxylin and eosin (arrows indicate areas of delamination and ruptures of extracellular matrix); в – slice stained with alizarin red S (arrows indicate microcalcifications); г – slice stained by Gram staining (arrows indicate colonies of microorganisms)

Для двух створок были характерны обширные внутриворочные кровоизлияния, при этом створчатый аппарат сохранял эластичность и не имел видимых кальцификатов. Вегетаций на поверхности створок не отмечено, стойки каркаса покрывала соединительная ткань без признаков кальцификации. Паннус на БП присутствовал со стороны выводного отдела, но был слабо развит: соединительная ткань незначительно фиксировала примыкающие друг к другу створки в зоне комиссур по одной стойке каркаса.

С целью микроскопического анализа створки БП отделили от каркаса и подготовили криосрезы на микротом-криостате HM525 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием среды для быстрого замораживания тканей Neg-50 (6502, Thermo Fisher Scientific, США). Изучение срезов, окрашенных гематоксилином (05-06004, Bio-Optica, Италия) и эозином (НК-EV-A500, Биовитрум, Россия), показало выраженное расслоение и фрагментацию биоматериала. Ввиду значительного повреждения ткани срезы зачастую не были монолитны, а располагались в виде отдельных фрагментов на предметном стекле (рис. 1, б). Окрашивание срезов ализариновым красным С (ab142980, Abcam, Великобритания) продемонстрировало присутствие единичных мелких (до 1 мм) кальцификатов (рис. 1, в), тогда как окрашивание по Граму (ab150672, Abcam, Великобритания) выявило колонии бактерий у свободного края одной из створок (рис. 1, г). При гистологическом исследовании микроорганизмов отмечены грамположительные кокки и грамотрицательные палочковидные бактерии (рис. 2, а), однако попытки таксономической идентификации бактерий методом ПЦР с помощью тест-систем OneStep (Литех, Россия) не дали результатов (использовали наборы для детекции основных возбудителей инфекционного эндокардита (ИЭ) из родов: *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Proteus*, *Serratia*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*).

Помимо прочего, створчатый аппарат исследуемого БП характеризовался умеренной клеточной инфильтрацией. Клетки располагались единично или формировали небольшие скопления (не более 30 шт.), локализованные на поверхности створок, в толще разрыхленных участков биоматериала и вблизи кальцификатов. Типирование клеток выполняли посредством иммуногистохимической реакции с использованием коммерческого набора Novolink Polymer Detection Systems (RE7150-CE, Leica Biosystems, США) и антител к пан-лейкоцитарному маркеру CD45 (ab10558, Abcam, Великобритания), маркеру макрофагов CD68 (ab955, Abcam, Великобритания), Т-лимфоцитов CD3 (ab16669, Abcam, Великобритания), В-лимфоцитов CD19 (MA5-32544, Invitrogen, США) и нейтрофилов MPO (ab208670, Abcam, Великобритания). Изучение клеточных инфильтратов

показало, что они состоят исключительно из лейкоцитов (CD45⁺), представленных преимущественно макрофагами (CD68⁺), а также единичными Т-лимфоцитами (CD3⁺) и нейтрофилами (MPO⁺) (рис. 2, б, в). Окрашивание срезов масляным красным позволило выявить скопления пенистых клеток и крупных липидных капель в биоматериале (рис. 2, б, в).

ОБСУЖДЕНИЕ

БП со сроками функционирования, превышающими 20 лет, редко становятся доступны для гистопатологического изучения. Такая ситуация связана как с относительно небольшой (в среднем 10–15 лет) долговечностью этих медицинских изделий, так и с использованием БП главным образом у пациентов старше 65 лет [7]. В последнем случае несостоятельные БП обычно недоступны для изучения ввиду естественной смерти реципиентов или невозможности эксплантации по причине репротезирования транскатетерным способом по методу «клапан в клапан» [7]. Соответственно, накоплено мало сведений о БП, функционировавших 20–25 лет после имплантации [8, 9].

Биоматериал створчатого аппарата изученного БП характеризовался экстремальным расслоением и фрагментацией коллагеновых волокон, что, очевидно, связано с длительностью воздействия на клапан циклических нагрузок (за 25 лет БП совершил около 1 млрд циклов открытия и закрытия). В то же время кальцификация БП была незначительной. Эта картина отличается от известных случаев длительного (>20 лет) функционирования БП, обработанных ГА, для которых свойственен выраженный кальциноз створчатого аппарата [8, 9]. Полученные данные косвенно подтверждают мнение специалистов, согласно которому эпоксиобработанные БП считаются более устойчивыми к кальцификации по сравнению с консервированными ГА [4]. Впрочем, из-за отсутствия выборки пока невозможно сделать окончательный вывод о влиянии способа консервации ткани на характер дегенеративных изменений в БП при их экстремально длительном функционировании.

Неожиданным стало обнаружение в биоматериале изученного БП микроорганизмов, хотя результаты макроскопического анализа, посевов крови и сбора анамнеза не выявили любых признаков ИЭ у пациента. Важно подчеркнуть, что закономерности локализации бактериальных агентов не были характерны для классического ИЭ, при развитии которого бактерии заселяют микротромбы на поверхности створок с последующим формированием вегетаций. В рассматриваемом случае скопления бактерий располагались в толще створчатого аппарата на участках с выраженным повреждением ткани. По-видимому, наблюдаемая картина обусловлена улавливанием

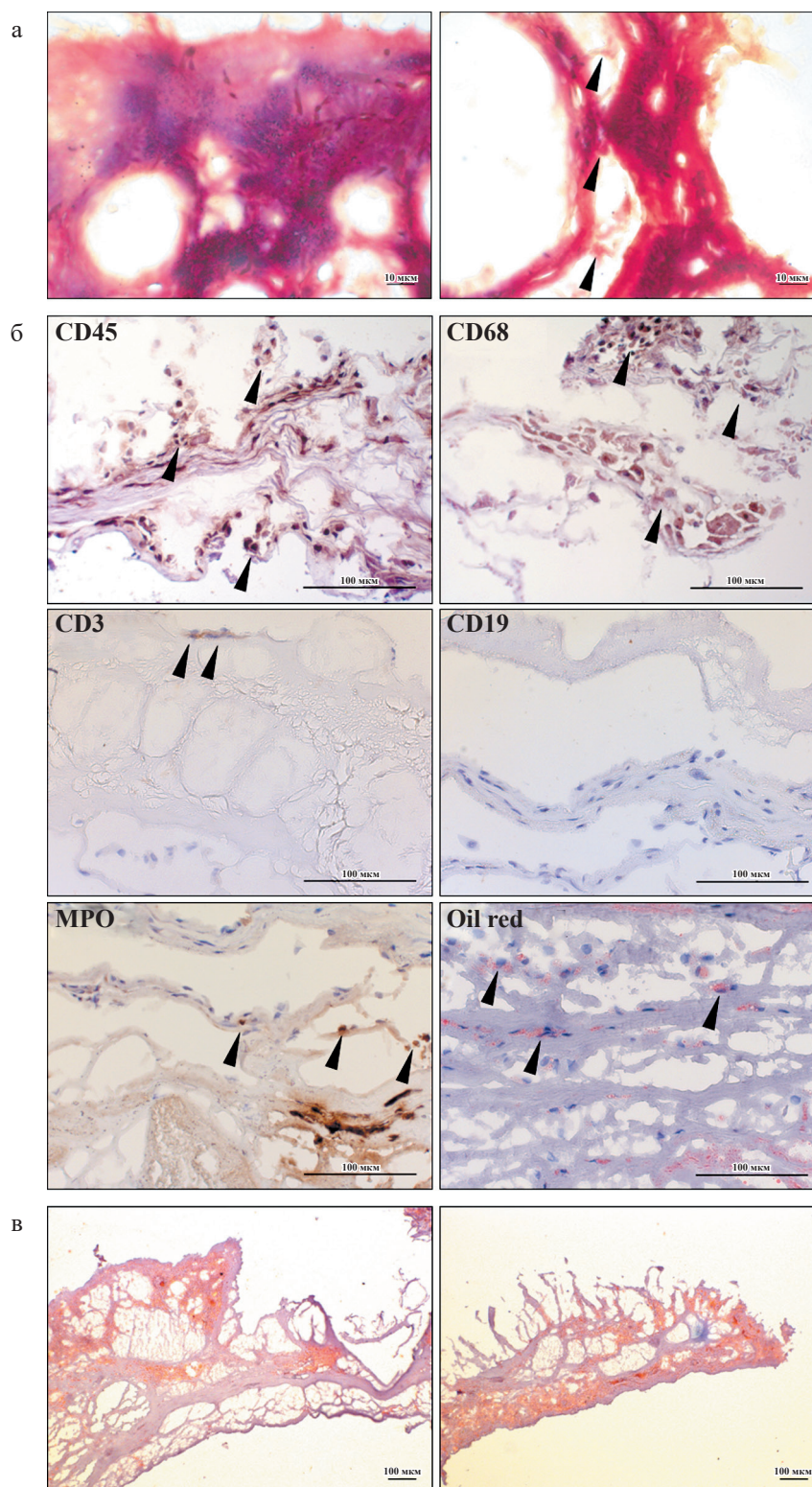


Рис. 2. Результаты гистологических и иммуногистохимических окрашиваний створок исследуемого биопротеза: а – окрашенные методом Грама колонии бактерий, составленные грамположительными кокками и грамтрицательными палочками (стрелками указаны клетки реципиента, сококализованные с микроорганизмами); б – результаты типирования клеток (стрелки указывают на положительно окрашенные клетки; иммуногистохимия и окрашивание масляным красным); в – визуализация липидных капель в створчатом аппарате биопротеза (слева – купол створки, справа – свободный край створки; окрашивание масляным красным)

Fig. 2. Results of histological and immunohistochemical staining of the bioprosthetic valve leaflets: а – Gram-stained bacterial colonies composed of gram-positive cocci and gram-negative bacilli (arrows indicate recipient cells colocalized with microorganisms); б – cell typing results (arrows indicate positively stained cells; immunohistochemistry and oil red O staining); в – visualization of lipid droplets in the bioprosthetic valve leaflet (on the left is the leaflet dome, on the right is the free edge of the leaflet; oil red O staining)

микроорганизмов из крови сетью разрыхленных коллагеновых волокон, составляющих основу биоматериала створок.

Помимо бактериальных агентов исследуемый БП был инфильтрирован разными типами лейкоцитов, проникающими в толщу биоматериала. Видимо, как и контаминация бактериями, клеточная инвазия створчатого аппарата связана с улавливанием циркулирующих иммунных клеток из кровотока разрыхленной тканью. Преобладание макрофагов и пенистых клеток в инфильтратах свидетельствует о хроническом воспалении, что согласуется с результатами предыдущих исследований [2, 3, 6]. В то же время присутствие единичных Т-лимфоцитов и нейтрофилов может быть обусловлено развитием латентного ИЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы сообщили об эпоксиобработанном БП, который был удален через 25 лет после замены митрального клапана. Анализ литературных источников показал, что это самый длительный зарегистрированный срок функционирования БП, обработанного диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Выявление и описание похожих случаев в будущем поможет изучить механизмы СД этих медицинских изделий более подробно (в частности, оценить устойчивость эпоксиобработанного биоматериала к кальцификации в организме реципиента по сравнению со стабилизированным ГА при длительном функционировании БП).

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «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».

Исследование проведено в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заключение ЛЭК № 19 от 06.11.2018). Пациент подписал письменное информированное согласие.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017; 38 (28): 2183–2191. doi: 10.1093/eurheartj/ehx141.
2. Shetty R, Pibarot P, Audet A, Janvier R, Dagenais F, Perron J et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39 (6): 471–480. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x.
3. 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 Transl Sci*. 2023; 8 (7): 862–880. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.01.003.
4. Барбараи ЛС, Журавлева ИЮ. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012; 1: 4–11. Barbarash LS, Zhuravleva IYu. Bioprosthetic heart valve evolution: two decades of advances and challenges. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012; 1: 4–11. (in Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2012-1-4-11.
5. Мухамадияров РА, Рутковская НВ, Мильто ИВ, Сидорова ОД, Кудрявцева ЮА, Барбараи ЛС. Исследование структуры функционально сохранного ксеноперикардального биопротеза после продолжительного периода имплантации. *Архив патологии*. 2017; 79 (5): 25–33. Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Milto IV, Sidopova OD, Kudryavtseva YuA, Barbarash LS. Investigation of the structure of a functionally intact xenopericardial bioconduit after long-term implantation. *Arkhiv Patologii*. 2017; 79 (5): 25–33. (In Russ.). doi: 10.17116/patol201779525-33.
6. Мухамадияров РА, Рутковская НВ, Сидорова ОД, Барбараи ЛС. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 662–668. Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Sidorova OD, Barbarash LS. Cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 662–668. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn560.
7. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021; 143 (5): e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923.
8. Kubota S, Wakasa S, Ooka T, Tachibana T, Shiiya N, Matsui Y A case of Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in mitral position explanted 22 years after implantation. *J Artif Organs*. 2010; 13 (1): 48–50. doi: 10.1007/s10047-010-0483-2.
9. Koizumi S, Fukunaga N, Ikeda T, Koyama T. A case of an explanted 26-year-old Carpentier-Edwards supra-annular valve in the tricuspid position. *J Cardiol Cases*. 2016; 15 (1): 36–38. doi: 10.1016/j.jccase.2016.10.003.

*Статья поступила в редакцию 13.05.2024 г.
The article was submitted to the journal on 13.05.2024*

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-188-197

КОМПЛЕКС АКТИВАТОРОВ ЧРЕСКОЖНОГО ПЕРЕНОСА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПОЛИМЕРНЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Е.Г. Кузнецова¹, Л.А. Саломатина¹, О.М. Курылева¹, Ю.Б. Басок¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

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

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Подбор комплекса активаторов переноса (КАП) лекарственных веществ (ЛВ) для включения в состав матричных трансдермальных терапевтических систем (ТТС) является первостепенной задачей при разработке новой лекарственной формы с чрескожным введением. **Целью** данной работы была разработка биологически безопасного КАП, способного регулировать чрескожную диффузию низкомолекулярных ЛВ из полиакрилатной матрицы ТТС и не оказывать отрицательного воздействия на кожный покров. **Материалы и методы.** В состав КАП входили вещества, положительно влияющие на функциональные свойства полимерных ТТС: масло ядер косточек абрикоса, диоктилсульфосукцинат натрия, дигидрокверцетин и альфа-токоферола ацетат. В качестве активных веществ были использованы низкомолекулярные спирторастворимые ЛВ (хлорпропамид, кофеин-бензоат натрия и лидокаина гидрохлорид), применяемые для лечения заболеваний различной этиологии. Исследования чрескожного переноса ЛВ *in vitro* проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла в стеклянных диффузионных ячейках Франца с использованием анализатора диффузии лекарственных препаратов. Концентрацию ЛВ в водных растворах и в плазме крови лабораторных животных определяли методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Оценка раздражающего действия полимерной матрицы ТТС лидокаина была проведена на половозрелых молодых кроликах-самцах породы Новозеландские белые. **Результаты.** При введении КАП в полимерную матрицу наблюдали существенное усиление чрескожной диффузии ЛВ – с $2,1 \pm 0,4$ до $9,2 \pm 1,4$ мг за 24 ч эксперимента для ТТС хлорпропамида и с $9,2 \pm 1,2$ до $35,2 \pm 7,5$ мг для ТТС кофеина, а также уменьшение времени достижения постоянной концентрации ЛВ в крови в 1,7 и 2,9 раза и увеличение ее значения в 2,3 и 2,7 раза для ТТС хлорпропамида и ТТС кофеина соответственно. На примере ТТС лидокаина и ТТС хлорпропамида показано, что наличие в полимерной матрице КАП не вызывает раздражения кожи и срок годности трансдермальной формы увеличивается с 1 года до трех лет. **Заключение.** Введение в состав полимерных матриц трансдермальных терапевтических систем предложенного комплекса активаторов переноса приводит к усилению чрескожной диффузии исследованных в работе ЛВ, снижению раздражающего воздействия компонентов ТТС на кожу, а также увеличению срока годности готовых лекарственных форм.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, полимерная матрица, активаторы чрескожного переноса, хлорпропамид, кофеин-бензоат натрия, лидокаина гидрохлорид.

Для корреспонденции: Кузнецова Евгения Геннадьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@yandex.ru

Corresponding author: Evgeniya Kuznetsova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@yandex.ru

TRANSCUTANEOUS PERMEATION ENHANCER COMPLEX FOR POLYMER-BASED TRANSDERMAL PATCHES

E.G. Kuznetsova¹, L.A. Salomatina¹, O.M. Kuryleva¹, Yu.B. Basok¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

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

² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Selecting a permeation enhancer complex (PEC) for inclusion in a matrix-type transdermal patch (TP) is a primary task in creating a new dosage form with percutaneous administration. **Objective:** to develop a biologically safe PEC capable of regulating percutaneous diffusion of low-molecular-weight drugs from the polyacrylate matrix of a TP and without causing adverse skin reactions. **Materials and methods.** The PEC contained apricot kernel oil, dioctyl sodium sulfosuccinate, dihydroquercetin and alpha-tocopherol acetate – substances that have a good impact on the functional properties of polymer-based TPs. Low-molecular alcohol-soluble drugs (chlorpropamide, caffeine and sodium benzoate and lidocaine hydrochloride) used to treat diseases of various etiologies were used as active ingredients. *In vitro* studies of percutaneous drug delivery were carried out on male Chinchilla rabbits in Franz glass diffusion cells using a drug diffusion analyzer. Using spectrophotometry and high-performance liquid chromatography, concentrations of drugs in aqueous solutions and in the blood plasma of the laboratory animals were measured. The irritant effect of the lidocaine-loaded transdermal polymeric matrix was tested on sexually mature young male New Zealand White rabbits. **Results.** When PEC was introduced into the polymer matrix film, percutaneous diffusion of the drugs increased significantly from 2.1 ± 0.4 to 9.2 ± 1.4 mg over 24 hours of experiment for the chlorpropamide-loaded TP and from 9.2 ± 1.2 to 35.2 ± 7.5 mg for the caffeine-loaded TP. Additionally, there was a 1.7- and 2.9-fold decrease and a 2.3- and 2.7-fold increase in the time to reach a constant drug concentration in blood for the chlorpropamide- and caffeine-containing TPs, respectively. Using the lidocaine- and chlorpropamide-loaded TPs, it was shown that the presence of PEC in the polymer matrix film causes no skin irritation and that the shelf life of the transdermal form increases from 1 to 3 years. **Conclusion.** Introduction of the proposed PEC into the polymeric matrixes of TPs enhanced percutaneous diffusion of the drugs, reduced skin irritation from the TP components, and increased the shelf life of the finished dosage forms.

Keywords: transdermal patches, polymer matrix film, transcutaneous permeation enhancers, chlorpropamide, caffeine and sodium benzoate, lidocaine hydrochloride.

ВВЕДЕНИЕ

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) – это лекарственная форма для наружного применения, предназначенная для контролируемой доставки действующего вещества (веществ) в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу [1]. ТТС в виде пластырей с успехом используют в настоящее время в различных областях медицины для лечения преимущественно хронических заболеваний. Удобство в применении и простая технология изготовления полимерных матричных систем, особенно подтипа «лекарство в адгезиве», делает их более предпочтительными для производителей и потребителей [2].

Состав ТТС подбирают таким образом, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию ЛВ в крови в течение всего срока действия ТТС [3–5].

Большинство выпускаемых в настоящее время ТТС изготовлены на основе полимерных адгезивных матриц, которые не только обеспечивают контакт ТТС с кожей, но и служат в качестве депо для лекарственных (ЛВ) и вспомогательных веществ (ВВ). Полимерная матрица должна быть биосовместимой, т. е. не вызывать местнораздражающего и аллергизи-

рующего действия. Наиболее подходящими адгезивами являются полисилоксановые полимеры, а также полиизобутиленовые и акриловые [3]. В настоящее время самыми распространенными акриловыми адгезивами являются DURO-TAK и GELVA фирмы Henkel (Германия) [6].

В состав матрицы ТТС кроме формообразующих компонентов вводятся активаторы чрескожного переноса, способствующие усилению проникновения ЛВ через кожу. Активаторами переноса могут служить различные химические соединения – спирты, моно-терпены, сульфоксиды, фосфолипиды, жирные кислоты и их эфиры, поверхностно-активные вещества [7–9]. Все ВВ, входящие в состав ТТС, не должны вызывать токсического, раздражающего и аллергического действия, а также вступать в реакцию с ЛВ.

Часто при разработке состава ТТС используют одновременно несколько ВВ, которые могут как усиливать и дополнять действия друг друга, так и обеспечивать сохранение функциональных свойств ЛВ при длительном хранении лекарственной формы, снижать раздражающее воздействие компонентов ТТС на кожный покров [8].

Целью работы была разработка биологически безопасного КАП, способного регулировать чрескож-

ную диффузию низкомолекулярных ЛВ из полиакрилатной матрицы ТТС и не оказывать отрицательного воздействия на кожный покров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В качестве активных веществ в ТТС были использованы следующие лекарственные субстанции: гипогликемическое средство хлорпропамид (ММ 276,74) (Dipharma Francis, Испания), психостимулятор кофеин-бензоат натрия (ММ 338,29) (Shandong Xinhua Pharmaceutical Co. Ltd., Китай), местный анестетик лидокаина гидрохлорид (ММ 234,34) (АО «Пептек», Россия).

Для изготовления лабораторных образцов полимерных ТТС использовали акриловый адгезив Duro-Tak 87-4287 (Henkel Chemical Company, Германия), который обладает способностью образовывать прочное адгезионное соединение с кожей, не препятствует высвобождению ЛВ, при этом легко удаляется после применения. Данный адгезив имеет низкое сдвиговое сопротивление, что позволяет использовать его в ТТС без добавления пластификаторов. Его вязкость составляет 8000 мПа·с [10].

При изготовлении ТТС в полимерную матрицу вносили комплекс ВВ, положительно влияющих на функциональные свойства полимерных ТТС: масло ядер косточек абрикоса (Desert Whale Jojoba Company Ltd., США), альфа-токоферола ацетат (BASF SE, Германия), дигидрокверцетин (ЗАО «Научно-производственная фирма «ФЛАВИТ»), диоктилсульфосукцинат натрия (Sigma, США).

В табл. 1 приведены диапазоны варьирования содержания активаторов чрескожного переноса в полимерной матрице для ТТС.

Лекарственные субстанции для введения в полимерную матрицу предварительно растворяли в спирте этиловом 95% (АО «РФК», Россия).

Лабораторные образцы ТТС хлорпропамида, ТТС кофеина, ТТС лидокаина были изготовлены на основе пленочных материалов: Cotran 9715 film (3М, США) в качестве подложки и Scotchpack 1022 pet film (3М, США) в качестве защитной пленки. Для первич-

ной упаковки лабораторных образцов использовали саше (Proflex company, Россия).

Оборудование

Количественное определение ЛВ в водных растворах и плазме крови лабораторных животных проводили методами спектрофотометрического анализа (спектрофотометр UV-2600, Shimadzu, Япония) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США), оснащенный насосом G1311A, диодно-матричным детектором G1314B, термостатом колонок и программным обеспечением Chem Station (Agilent, США).

Диффузию ЛВ исследовали на анализаторе диффузии HDT 1000 (Copley Scientific Ltd., Великобритания). Также были использованы следующие приборы: ультразвуковая ванна Elmasonic S 60 H (Elma, Германия), весы аналитические GH-200 (AND, Япония), центрифуга Rotina 38R (Hettich, Германия), система очистки воды Simplicity (Millipore, Германия).

Алгоритм исследования

В работе предложен и экспериментально обоснован алгоритм для создания безопасных и эффективных полимерных ТТС с комплексом активаторов переноса низкомолекулярных ЛВ (рис.). Алгоритм состоит из теоретического этапа, исследований *in vitro* и *in vivo*. Для каждой лекарственной субстанции был проведен полный цикл лабораторных исследований.

Лабораторные животные

Исследования были проведены на кроликах-самцах породы Шиншилла весом от 3,5 до 4,0 кг и породы Новозеландские белые весом от 2 до 3,7 кг. Кролики получены из питомника лабораторных животных ООО «КролИнфо». Производитель предоставил ветеринарное свидетельство последнего контроля здоровья животных. Все экспериментальные животные разведены специально и ранее не участвовали в исследованиях. Все манипуляции не причиняли животным боли и проводились согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986), и в соответствии с российским законодательством: ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию лабораторных животных и уходу за ними. Правила оборудования помещений и организации процедур) и ГОСТ 33216-2014 (Руководство по размещению лабораторных животных и уходу за ними. Правила содержания лабораторных грызунов и кроликов и ухода за ними).

Таблица 1

**Состав полимерной матрицы
для трансдермальных терапевтических систем**
**Composition of the polymer matrix film
of transdermal patches**

№	Наименование компонентов матрицы	Масс.%
1	Альфа токоферола ацетат	0,02–0,1
2	Дигидрокверцетин	0,04–0,14
3	Диоктилсульфосукцинат натрия	0,06–0,14
4	Масло ядер косточек абрикоса	4,0–9,6
5	Акриловый адгезив	до 100%

Исследования чрескожного переноса лекарственных веществ *in vitro*

Диффузию ЛВ через неконсервированную кожу кроликов из ТТС с полимерной матрицей, содержащей КАП, и без активаторов переноса исследовали в стеклянных диффузионных ячейках Франца с использованием анализатора диффузии лекарственных препаратов. Приемную камеру ячеек заполняли дегазированным 0,9% раствором натрия хлорида. Дегазацию раствора осуществляли в ультразвуковой ванне. Через 24 часа инкубации при 32 °С из приемной камеры диффузионных ячеек проводили отбор проб и анализировали их.

Количественное определение хлорпропамида в водных растворах осуществляли методом ВЭЖХ при следующих условиях: колонка NF28948 (длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм), подвижная фаза ацетонитрил : вода : трифторуксусная кислота 250 : 750 : 1, изократический режим элюирования, скорость потока подвижной фазы 0,8 мл/мин, температура термостата колонки 25 °С, объем вводимой пробы 5 мкл, длина волны детектирования 240 нм, время удерживания 2,3 мин.

Оптическую плотность водных растворов кофеина определяли методом спектрофотометрического анализа на длине волны 273 ± 2 нм, соответствующей максимуму спектра поглощения определяемого вещества.

Количественное определение лидокаина в водных растворах проводили методом ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: Hypersil BDS-C18 (длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, зернение 5 мкм), подвижная фаза: ацетонитрил : (вода + 0,05 М KH_2PO_4 + трифторуксусная кислота) 30 : 70, изократический режим элюирования, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура термостата

колонки 25 °С, объем вводимой пробы 20 мкл, длина волны детектирования 254 нм, время удерживания 3,8 мин.

Определение концентрации лекарственных веществ в плазме крови лабораторных животных при чрескожном введении *in vivo*

Концентрацию высвобождаемых из ТТС ЛВ в плазме крови изучали в экспериментах на кроликах-самцах породы Шиншилла. Животные были разделены на две группы по 3 особи. Первой группе животных в течение 24 часов проводили аппликацию ТТС, содержащей КАП, на выбритый участок кожи спины у основания шеи, второй группе – ТТС без КАП в тех же условиях.

Кровь животных из краевой ушной вены забирала в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия (НПО «РЕНАМ», Россия) до аппликации ТТС, а также в дискретные интервалы времени: 1, 2, 4, 6, 12, 15, 18, 20 и 24 ч аппликации ТТС. Плазму крови получали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 10 минут. Образцы перед хроматографическим исследованием фильтровали через политетрафторэтиленовую мембрану с размером пор 0,45 мкм (Supelco, США).

Концентрацию ЛВ в плазме крови кроликов определяли с помощью метода ВЭЖХ.

Количественное определение хлорпропамида в плазме лабораторных животных осуществляли при следующих условиях: колонка Диабонд С16Т (Элсико, Россия), подвижная фаза ацетонитрил (Merck, Германия) и 0,03% водный раствор фосфорной кислоты (Merck, Германия), градиентный режим элюирования, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура термостата колонки 25 °С, объем



Рис. Алгоритм создания трансдермальных терапевтических систем с комплексом активаторов переноса

Fig. Algorithm for creating transdermal patches with a permeation enhancer complex

вводимой пробы 5 мкл, длина волны детектирования 240 нм, время удерживания 2,3 мин.

Определение количества кофеина-бензоата натрия в плазме крови лабораторных животных при аппликации ТТС проводили при следующих условиях: колонка Hypersil ODS C18 (Элсико, Россия), подвижная фаза ацетонитрил (Merck, Германия) и 0,03% водный раствор фосфорной кислоты (Merck, Германия), градиентный режим элюирования, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура термостата колонки 25 °С, объем вводимой пробы 5 мкл, длина волны детектирования 254 нм.

Оценка местнораздражающего действия при применении трансдермальной терапевтической системы

Оценка местнораздражающего действия ТТС лидокаина была проведена в соответствии с ГОСТ ISO 1099-10-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10 – Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия». Кроликам, разбитым на две группы по 3 особи, наклеивали ТТС лидокаина с полимерной матрицей размером 2,5×4,0 см² (первая группа – ТТС с КАП, вторая – без КАП) на выбритый участок кожи по обе стороны спины животного и фиксировали повязкой. Через 24 ч образцы ТТС удаляли и оценивали состояние кожи через 1, 24, 48 и 72 ч.

Количественное определение содержания ЛВ в лабораторных образцах трансдермальных терапевтических систем

Для определения содержания хлорпропамида в лекарственной форме образцы ТТС без защитного и покровного слоя помещали в коническую колбу с 200 мл 0,01 Н раствора кислоты хлористоводородной. Колбу выдерживали в течение 1 часа в кипящей водяной бане. Через 1 час полученный раствор переносили в мерную колбу вместимостью 2000 мл через бумажный фильтр. Извлечение повторяли еще 4 раза в тех же условиях.

Количество хлорпропамида определяли спектрофотометрическим методом, измеряя оптическую плотность полученного раствора на длине волны 231 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали 0,01 Н раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание хлорпропамида в ТТС в граммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D_x \cdot m \cdot 2000 \cdot 5}{D_0 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{2D_x \cdot m}{D_0},$$

где D_x – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца хлорпропамида; m – навеска хлорпропамида, взятая для приготовления раствора стандартного образца, г.

Опыт повторяли шесть раз, рассчитывали средний результат.

Статистическая обработка данных

Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента (стандартный программный пакет Microsoft Excel 2010). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика веществ, входящих в комплекс активаторов чрескожного переноса

Разработанная полимерная матрица для ТТС включала акриловый адгезив и КАП: масло ядер косточек абрикоса, диоктилсульфосукцинат натрия, дигидрокверцетин, альфа токоферола ацетат [11]. Состав КАП был выбран на основе анализа свойств каждого из ВВ, предлагаемых к включению в матрицу.

Используемые в составе КАП альфа-токоферола ацетат и дигидрокверцетин известны своими антиоксидантными свойствами [12, 13]. Кроме того, эти вещества обладают рядом уникальных свойств, снижающих возможное неблагоприятное воздействие полимерных композиций на кожу при аппликации ТТС. Так, альфа-токоферола ацетат (витамин Е) при местном применении улучшает водосвязывающую способность кожи. Витамин Е оптимизирует доставку питательных веществ в дерму и эпидермис, осуществляя детоксикацию, способствует заживлению и восстановлению кожных тканей, а также улучшению микроциркуляции крови [14].

Дигидрокверцетин может оказывать ангиопротекторное, регенерирующее, дезинтоксикационное, противоотечное, антибиотическое, радиопротекторное и иммуномодулирующее действие [13].

Альфа-токоферола ацетат и масло ядер косточек абрикоса в составе КАП при взаимодействии положительно влияют на сохранение функциональных свойств друг друга, предохраняя от окисления. Растительные масла помогают коже восполнить недостаток утраченных эпидермальных липидов, восстанавливают ее барьерные функции и активизируют липидный обмен [15]. Масло ядер косточек абрикоса за счет высокого содержания олеиновой кислоты хорошо впитывается в кожу и усиливает проникновение других активных компонентов [16].

Диоктилсульфосукцинат натрия – синтетический аналог фосфолипидов липофильно-гидрофильной природы. Это анионное поверхностно-активное вещество склонно к спонтанному мицеллообразованию в водных и органических средах и способно менять свою пространственную ориентацию в зависимости от полярности растворителя [17]. Прохождение мицелл с ЛВ через роговой слой эпидермиса облегчается за счет того, что их внешняя поверхность

образована гидрофобными группами переносчика. При последующей диффузии мицелл через гидрофильную дерму молекулы докузата натрия начинают разворачивать свои гидрофильные группы в сторону окружающей среды, высвобождая при этом ЛВ, которое затем диффундирует через стенки капилляров в кровоток [17]. Ранее было показано, что использование в качестве активатора переноса диоктилсульфосукцината натрия значительно усиливает чрескожную диффузию бромокаина в составе эмульсионной ТТС [18]. Позднее появилась публикация о разработке микроэмульсии с докuzатом натрия для трансдермальной доставки незаменимых аминокислот [19, 20]. В данной работе мы использовали диоктилсульфосукцинат натрия в составе КАП для усиления диффузии ЛВ из полимерной матрицы.

Исследование чрескожной диффузии лекарственных веществ через неконсервированную кожу *in vitro* из полимерных матриц разного состава

В предварительных исследованиях был выбран оптимальный состав КАП для ТТС хлорпропамида, ТТС кофеина и ТТС лидокаина, обеспечивающий необходимую скорость чрескожной диффузии при площади лекарственной формы 10 см².

В табл. 2 и 3 представлены результаты исследования чрескожной диффузии хлорпропамида и кофеина из ТТС в течение 24 ч *in vitro*. Компоненты КАП отмечены *.

Из табл. 2 и 3 видно существенное ($p < 0,05$) усиление чрескожной диффузии ЛВ из ТТС с полимерной матрицей с КАП – с $2,1 \pm 0,4$ до $9,2 \pm 1,4$ мг для хлорпропамида и с $9,2 \pm 1,2$ до $35,2 \pm 7,5$ мг для кофеина за 24 часа эксперимента.

Таблица 2

Влияние комплекса активаторов переноса на чрескожную диффузию хлорпропамида из трансдермальной терапевтической системы (15 мг, 10 см²)

Effect of the permeation enhancer complex on percutaneous diffusion of chlorpropamide from the transdermal patch (15 mg, 10 cm²)

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Масса ЛВ, прошедшая через кожу, мг, n = 20	Выход ЛВ из ТТС, %
1	Акриловый адгезив	95,88	0,155	$9,2 \pm 1,4$	61,3
	Масло ядер косточек абрикоса*	4,0			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,02			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,06			
	Дигидрокверцетин*	0,04			
	Спирт этиловый		0,100		
	Хлорпропамид		0,015		
2	Акриловый адгезив	100	0,155	$2,1 \pm 0,4$	14,0
	Спирт этиловый		0,100		
	Хлорпропамид		0,015		

Таблица 3

Влияние комплекса активаторов переноса на чрескожную диффузию кофеина из трансдермальной терапевтической системы (50 мг, 10 см²)

Effect of the permeation enhancer complex on percutaneous diffusion of caffeine from the transdermal patch (50 mg, 10 cm²)

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Масса ЛВ, прошедшая через кожу, мг, n = 15	Выход ЛВ из ТТС, %
1	Акриловый адгезив	90,02	0,12	$35,2 \pm 7,5$	70,4
	Масло ядер косточек абрикоса*	9,6			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,10			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,14			
	Дигидрокверцетин*	0,14			
	Спирт этиловый		0,10		
	Кофеин-бензоат натрия		0,05		
2	Акриловый адгезив	100	0,12	$9,2 \pm 1,2$	18,4
	Спирт этиловый		0,10		
	Кофеин-бензоат натрия		0,05		

Аналогичные результаты улучшения диффузии ЛВ через неконсервированную кожу кролика *in vitro* из ТТС, содержащих КАП, были продемонстрированы при исследовании ТТС лидокаина (табл. 4).

Отметим, что при разработке ТТС для конкретного ЛВ необходим индивидуальный подбор соотношения компонентов КАП в зависимости от свойств ЛВ и требуемой терапевтической концентрации в крови.

Влияние комплекса активаторов переноса на концентрацию лекарственного вещества в крови при чрескожном введении лабораторным животным

Результаты изучения влияния КАП на концентрацию ЛВ в крови кроликов *in vivo* при аппликации ТТС хлорпропамида (15 мг ЛВ, 10 см²) приведены в табл. 5. Компоненты КАП отмечены *.

Время достижения постоянной концентрации кофеин-бензоата натрия в крови и время его поддержания на постоянном уровне при аппликации ТТС (50 мг ЛВ, 10 см²), содержащей КАП и без КАП, представлены в табл. 6. Компоненты КАП отмечены *.

Использование КАП в составе полимерной ТТС обеспечивает уменьшение времени достижения постоянной концентрации ЛВ в крови (для ТТС хлорпропамида в 1,7 раза, для ТТС кофеина в 2,9 раза) и увеличение ее значения (для ТТС хлорпропамида в 2,3 раза, для ТТС кофеина в 2,7 раза).

Расчеты показывают, что для достижения необходимой концентрации ЛВ в крови кролика для ТТС хлорпропамида с полимерной матрицей без КАП контактная площадь должна составлять 23 см², что в 2,3 раза больше, чем для ТТС хлорпропамида с полимерной матрицей с КАП. Для ТТС кофеина с полимерной матрицей без КАП необходимая кон-

Таблица 4

Влияние комплекса активаторов переноса на чрескожную диффузию лидокаина из трансдермальной терапевтической системы (50 мг, 10 см²)

Effect of the permeation enhancer complex on percutaneous diffusion of lidocaine from the transdermal patch (50 mg, 10 cm²)

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Масса ЛВ, прошедшая через кожу, мг, n = 15	Выход ЛВ из ТТС, %
1	Акриловый адгезив	94,76	0,12	21,8 ± 3,0	43,6
	Масло ядер косточек абрикоса*	5,0			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,1			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,06			
	Дигидрокверцетин*	0,08			
	Спирт этиловый		0,10		
2	Лидокаина гидрохлорид		0,05	9,1 ± 0,2	18,2
	Акриловый адгезив	100	0,12		
	Спирт этиловый		0,10		
	Лидокаина гидрохлорид		0,05		

Таблица 5

Результаты изучения содержания хлорпропамида в крови лабораторных животных *in vivo*

Results of the study of chlorpropamide content in the blood of laboratory animals *in vivo*

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Время (ч) достижения постоянной концентрации, n = 3	Постоянная концентрация (мкг/мл) в крови, n = 3
1	Акриловый адгезив	95,88	0,155	4,4 ± 0,5	1,73 ± 0,16
	Масло ядер косточек абрикоса*	4,0			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,02			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,06			
	Дигидрокверцетин*	0,04			
	Спирт этиловый		0,100		
2	Хлорпропамид		0,015	7,3 ± 0,3	0,75 ± 0,11
	Акриловый адгезив	100	0,155		
	Спирт этиловый		0,100		
	Хлорпропамид		0,015		

тактная площадь должна составлять 27 см², что в 2,7 раза больше, чем для ТТС кофеина с полимерной матрицей с КАП. Таким образом, использование КАП в полимерных матрицах позволяет существенно уменьшить контактную площадь ТТС.

Результаты проведенных фармакокинетических исследований ТТС лидокаина показали, что ЛВ обнаруживается в крови лабораторных животных в количествах, близких к пределу обнаружения методом ВЭЖХ, что характерно для препаратов местного действия.

Влияние введения комплекса активаторов переноса в составе матрицы на возможность местнораздражающего действия трансдермальной терапевтической системы

Оценка возможности раздражения кожи при применении полимерной ТТС представлена на примере лабораторных образцов ТТС лидокаина (50 мг,

10 см²) как препарата местного действия. Степень кожной реакции кроликов на аппликацию ТТС лидокаина представлена в табл. 7.

Из табл. 6 видно, что у всех трех кроликов из второй группы через час после открепления ТТС лидокаина с полимерной матрицей без КАП была обнаружена слегка заметная эритема на обеих областях аппликации, которая сохранялась у двух кроликов еще в течение суток.

В последующие сутки эти признаки раздражения исчезли.

В группе животных, у которых применяли ТТС лидокаина с полимерной матрицей, содержащей КАП, в месте аппликации на протяжении всего периода исследования отмечено отсутствие раздражения.

Аналогичные результаты ослабления местнораздражающего действия были получены при исследовании ТТС кофеина и ТТС хлорпропамида.

Таблица 6

Результаты изучения содержания кофеин-бензоата натрия в крови лабораторных животных *in vivo*

Results of the study of caffeine and sodium benzoate content in the blood of laboratory animals *in vivo*

№	Состав полимерной матрицы	Количество в матрице, масс. %	Количество в ТТС, г	Время (ч) достижения постоянной концентрации, n = 3	Постоянная концентрация (мкг/мл) в крови, n = 3
1	Акриловый адгезив	90,02	0,12	2,2 ± 0,4	2,63 ± 0,15
	Масло ядер косточек абрикоса*	9,6			
	Альфа-токоферола ацетат*	0,10			
	Диоктилсульфосукцинат натрия*	0,14			
	Дигидрокверцетин*	0,14			
	Спирт этиловый		0,10		
2	Кофеин-бензоат натрия		0,05	6,3 ± 0,9	0,96 ± 0,10
	Акриловый адгезив	100	0,12		
	Спирт этиловый		0,10		
	Кофеин-бензоат натрия		0,05		

Таблица 7

Степень кожной реакции кроликов на аппликацию трансдермальной терапевтической системы лидокаина

Extent of skin reaction in rabbits to the lidocaine-containing transdermal patch

Состав ТТС	№ кролика	Время после открепления ТТС							
		1 ч		24 ч		48 ч		72 ч	
Полимерная матрица с КАП: – масло ядер косточек абрикоса – 5,0%, – альфа-токоферола ацетат – 0,1%, – диоктилсульфосукцинат натрия – 0,06%, – дигидрокверцетин – 0,08%	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Полимерная матрица без КАП	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	2	1	1	1	1	0	0	0	0
	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Примечание. 0 – отсутствие раздражения; 1 – слегка заметная эритема.

Note. 0 – no irritation; 1 – faint erythema.

Таблица 8

Количество хлорпропамида в трансдермальной терапевтической системе на разных сроках хранения**Quantity of chlorpropamide in the transdermal patch at different storage periods**

Состав ТТС	Количество хлорпропамида в ТТС, г			
	Сразу после изготовления (n = 6)	Через 1 год (n = 6)	Через 2 года (n = 6)	Через 3 года (n = 6)
Полимерная матрица с КАП: – масло ядер косточек абрикоса – 5,0%, – альфа-токоферола ацетат – 0,1%, – диоктилсульфосукцинат натрия – 0,06%, – дигидрокверцетин – 0,08%	0,0151 ± 0,0006	0,0148 ± 0,0009	0,0148 ± 0,0006	0,0146 ± 0,0003
Полимерная матрица без КАП	0,0150 ± 0,0010	0,0148 ± 0,0006	0,0142 ± 0,0003	0,0120 ± 0,0008

Влияние комплекса активаторов переноса в составе полимерной матрицы на срок годности трансдермальных терапевтических систем

В качестве иллюстрации влияния КАП в составе полимерной матрицы на срок годности ТТС приведены результаты исследования количественного содержания хлорпропамида в ТТС на протяжении 3 лет (табл. 8).

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания отклонение содержания действующего вещества/веществ в трансдермальном пластыре от заявленного не должно превышать 15% [1]. Таким образом, содержание хлорпропамида в одной ТТС должно быть не менее $0,0150 \pm 0,00225$ г. По результатам проведенного исследования видно, что срок годности ТТС хлорпропамида с КАП увеличивается до 3 лет в отличие от ТТС хлорпропамида без КАП, для которого срок годности составил всего один год.

Аналогичные исследования показали, что введение КАП в состав ТТС кофеина и ТТС лидокаина также способствует увеличению срока годности этих лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что использование в полиакрилатных матрицах ТТС предложенного КАП, включающего в себя масло ядер косточек абрикоса, диоктилсульфосукцинат натрия, дигидрокверцетин и альфа-токоферола ацетат, приводит к улучшению функциональных свойств этих лекарственных форм, а именно:

- происходит усиление чрескожной диффузии ЛВ, что в свою очередь позволяет значительно уменьшить контактную площадь лекарственной формы;
- наблюдается уменьшение времени, необходимого для достижения постоянной равновесной концентрации ЛВ в крови (по сравнению с составом матрицы без КАП);

- снижается риск раздражения кожи в месте аппликации ТТС;
- увеличивается срок годности лекарственной формы.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Общая фармакопейная статья «Трансдермальные пластыри» ОФС.1.4.1.0016. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XV издание. General Pharmacopoeia Article «Transdermal Patches» OFS.1.4.1.0016 State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition.
2. Лосенкова СО, Тюнина ЕД, Павлюченкова НА, Лосенков ПВ, Емельянов АА, Махотина МВ. Современный ассортимент трансдермальных лекарственных форм на фармацевтическом рынке России. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022; 21 (1): 152–159. Losenkova SO, Tunina ED, Pavluchenkova NA, Losenkov PV, Emelyanov AA, Machotina MV. Modern range of transdermal dosage forms in the pharmaceutical market of Russia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2022; 21 (1): 152–159. [In Russ, English abstract]. doi: 10.37903/vsgma.2022.1.20.
3. Басок ЮБ, Кузнецова ЕГ, Курьева ОМ, Перова НВ, Рыжикова ВА, Саломатина ЛА и др. Трансдермальные терапевтические системы / Под ред. В.И. Севастьянова, Е.Г. Кузнецовой. СПб.: Научно-технологические, 2023; 276. Basok YuB, Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Perova NV, Ryzhikova VA, Salomatina LA et al. Transdermal therapeutic systems / Ed. V.I. Sevastyanov, E.G. Kuznetsova. SPb.: Science-intensive technologies, 2023; 276. [In Russ].
4. Phatale V, Vaiphei KK, Jha S, Patil D, Agrawal M, Alexander A. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches. *J Control Release*. 2022; 351: 361–380. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.09.025. PMID: 36169040.
5. Севастьянов ВИ, Саломатина ЛА, Кузнецова ЕГ, Серегина МВ, Басок ЮБ. Трансдермальная лекарственная форма ацизола – антидота угарного газа. *Перспективные материалы*. 2008; 6: 55–59. Sevastyanov VI, Salomatina LA, Kuznetsova EG, SerEGINA MB, Basok YUB. Transdermal drug form of acizol – antidote of carbon monoxide gas. *Perspektivnye materialy*. 2008; 6: 55–59.

- nov VI, Salomatina LA, Kuznetsova EG, Seregina MV, Basok YuB. Transdermal dosage form of acycol – carbon monoxide antidote. *Perspective materials*. 2008; 6: 55–59. [In Rus].
6. Maciejewski B, Dlabiszewska J, Mikolaszek B, Sznirowska M. The Impact of Liquid Components on Alteration of the Adhesion of Polyacrylate and Silicone Patches. *Polymers (Basel)*. 2023; 15 (22): 4355. doi: 10.3390/polym15224355. PMID: 38006080. PMCID: PMC10674843.
 7. Кузнецова ЕГ, Рыжикова ВА, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способ его усиления. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 152–162. Kuznetsova EG, Ryzhikova VA, Salomatina LA, Sevastianov VI. Transdermal drug delivery and methods to enhance it. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 152–162. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-152-162.
 8. Kováčik A, Kopečná M, Vávrová K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020; 17 (2): 145–155. doi: 10.1080/17425247.2020.1713087. PMID: 31910342.
 9. Vasyuchenko EP, Orekhov PS, Armeev GA, Bozdaganyan ME. CPE-DB: An Open Database of Chemical Penetration Enhancers. *Pharmaceutics*. 2021; 13 (1): 66. doi: 10.3390/pharmaceutics13010066. PMID: 33430205. PMCID: PMC7825720.
 10. Henkel-adhesives.com [Internet]. Product selection guid. Henkel. DURO-TAK and GELVA Transdermal Pressure Sensitive Adhesives [cited 2022 March 21]. Available from: <https://www.henkel-adhesives.com/content/dam/uai/AIH/master/images/drug-delivery-polymers/duro-tak-gelva-production-guide-US-4pager-160920.pdf>.
 11. Севастьянов ВИ, Кузнецова ЕГ, Саломатина ЛА, Курьева ОМ, Басок ЮБ, Готье СВ. Патент RU2812184C1. Матрица на основе акрилового адгезива с комплексом активаторов чрескожного переноса для трансдермальных терапевтических систем. Опубликовано 24.01.2024. Sevastianov VI, Kuznetsova EG, Salomatina LA, Kuryleva OM, Basok YuB, Gautier SV. Patent RU2812184C1. Matrix based on acrylic adhesive with complex of transdermal transfer activators for transdermal therapeutic systems. Published 24.01.2024.
 12. Гаврилов АС. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов (учебное пособие). Глава 5. Вспомогательные вещества / Под ред. А.С. Гаврилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 624. Gavrilov AS. Pharmaceutical technology. Manufacturing of medicinal products (study guide). Chapter 5. Excipients / Ed. A.S. Gavrilov. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 624. [In Rus].
 13. Тутельян ВА, Кравченко ЛВ, Авреньева ЛИ, Морозов СВ. Оценка антиоксидантной и антитоксической эффективности природного флавоноида дигидрокверцетина. *Токсикологический вестник*. 2005; 1: 14–20. Tutelyan VA, Kravchenko LV, Avrenyeva LI, Morozov SV. Evaluation of antioxidant and antitoxic efficiency of natural flavonoid dihydroquercetin. *Toxicological Bulletin*. 2005; 1: 14–20. [In Rus].
 14. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol*. 2002; 41 (3): 146–150. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01423.x. PMID: 12010339.
 15. Быкова СФ, Давиденко ЕК, Ефименко СГ. Перспективы развития сырьевой базы производства новых типов пищевых растительных масел. *Масла и жиры*. 2014; 1: 20–24. Bykova SF, Davidenko EK, Efimenko SG. Prospects for the development of the raw material base for the production of new types of edible vegetable oils. *Oils and fats*. 2014; 1: 20–24. [In Rus].
 16. Lin T-K, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci*. 2017; 19 (1): 70. doi: 10.3390/ijms19010070. PMID: 29280987.
 17. Севастьянов ВИ. Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (3): 69–80. Sevastianov VI. Biomaterials, drug delivery systems, and bioengineering. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; 11 (3): 69–80. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-3-69-80>.
 18. Ryzhikova VA, Tikhobayeva AA, Salomatina LA, Kursakov SV, Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Sevastianov VI. Effect of the Transfer Activator on Functional Properties of the Bromocain Matrix Transdermal Therapeutic Systems. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2014; 5 (5): 498–503. doi: 10.1134/S2075113314050177.
 19. Саутина НВ, Рыбакова АИ, Губайдуллин АТ, Галяметдинов ЮГ. Жидкокристаллическая мезофаза системы вода / АОТ / изопропилмиристат в процессах трансдермальной доставки аминокислот. *Жидкие кристаллы и их практическое использование*. 2020; 20 (2): 91–99. Sautina NV, Rybakova AI, Gubaidullin AT, Galyametdinov YuG. Liquid crystal mesophase of the water / AOT / isopropylmyristat system in the processes of transdermal delivery of amino acids. *Liquid crystals and their application*. 2020; 20 (2): 91–99. doi: 10.18083/LCAppl.2020.2.91. [In Russ, English abstract].
 20. Саутина НВ, Рыбакова АИ, Галяметдинов ЮГ. Кинетика массопереноса L-лизина в обратных микроэмульсиях, стабилизированных АОТ. *Жидкие кристаллы и их практическое использование*. 2019; 19 (1): 26–32. Sautina NV, Rybakova AI, Galyametdinov YuG. Kinetics of l-lysine mass transfer in reverse microemulsions, stabilized by AOT. *Liquid crystals and their application*. 2019; 19 (1): 26–32. doi: 10.18083/LCAppl.2019.1.26. [In Russ, English abstract].

Статья поступила в редакцию 27.08.2024 г.
The article was submitted to the journal on 27.08.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-198-208

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОРГАНОВ СРЕДОСТЕНИЯ НА 30-ДНЕВНУЮ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

М.Н. Соркомов, С.И. Бабенко, Д.А. Титов, А.С. Сачков, М.И. Терехов, Р.А. Серов, Р.М. Муратов

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

Поздние осложнения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, зависят от обширности захвата в радиационное поле структур сердца, кумулятивной дозы воздействия и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений. **Цель:** выявление предикторов, влияющих на госпитальную летальность, для оптимизации лечения пациентов с лучевым поражением сердца. **Материалы и методы.** Это исследование одной когорты пациентов, которое с 2004-го по 2018 год носило ретроспективный, а с 2018 года проспективный характер. Конечной точкой исследования считался летальный исход после кардиохирургического лечения клапанной патологии в условиях искусственного кровообращения в течение 30 суток с момента операции. В исследование вошли 86 пациентов (средний возраст 59 ± 13 лет, 81,4% женского пола), подвергшихся кардиохирургической операции клапанной патологии сердца, которые были разделены на 2 группы (обширная, тангенциальная) по этиологии онкологического заболевания. **Результаты.** В послеоперационном периоде в группе с обширным облучением были статистически значимые различия в необходимости проведения пролонгированной вентиляции – отношение шансов (ОШ) 5,17; ДИ 95% 1,7–15,7. Чаще встречались экссудативный плеврит ОШ 3,4 (ДИ 95% 1,1–10,8) и острая почечная недостаточность ОШ 1,2 (ДИ 95% 1,05–1,37). Независимо от послеоперационных осложнений время нахождения в стационаре в группах статистически не отличалось, медиана составила 10,5 (межквартильный интервал 7,25 : 16,75) против 11 (межквартильный интервал 9 : 15,25) дней соответственно. Общая госпитальная летальность – 14 (16,27%) пациентов. В 9 случаях причиной летального исхода была полиорганная недостаточность. В результате многофакторного анализа было выявлено, что обширное облучение при лимфогранулематозе повышает риск госпитальной летальности в 5,099 раза, а увеличение показателя шкалы EuroSCORE II на каждую единицу увеличивает риск госпитальной летальности в 1,19 раза. **Выводы.** Больные с постлучевым поражением клапанов сердца и коронарных артерий с перенесенным тангенциальным облучением в анамнезе могут быть успешно оперированы. Обширное облучение в анамнезе связано с высоким риском развития сердечной и полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: лучевая терапия, кардиохирургические операции, госпитальная летальность.

EFFECT OF MEDIASTINAL RADIOTHERAPY ON 30-DAY MORTALITY AFTER CARDIAC SURGERY

M.N. Sorkomov, S.I. Babenko, D.A. Titov, A.S. Sachkov, M.I. Terekhov, R.A. Serov, R.M. Muratov

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

Late complications affecting the cardiovascular system depend on the extent of the capture of cardiac structures in the radiation field and the cumulative dose of exposure. They are characterized by polymorphism in clinical manifestations. **Objective:** to identify the predictors influencing in-hospital mortality (IHM) in order to optimize the treatment of patients with radiation-induced heart disease. **Materials and methods.** This is a single-patient cohort study that was retrospective from 2004 to 2018 and prospective from 2018. Death after 30 days following

Для корреспонденции: Соркомов Максим Ньюгустанович. Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135. Тел. (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

Corresponding author: Maxim Sorkomov. Address: 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552. Phone: (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

heart valve surgery (HVS) under artificial circulation was taken as the end point of the study. The study included 86 patients (mean age 59 ± 13 years, 81.4% female) who underwent HVS. They were split into 2 groups (extensive, tangential) depending on the cause of cancer. **Results.** In the postoperative period, the group with extensive irradiation had statistically significant differences in the need for prolonged ventilation, OR 5.17 (CI 95% 1.7–15.7), more frequent exudative pleurisy OR 3.4 (CI 95% 1.1–10.8), and acute renal failure OR 1.2 (CI 95% 1.05–1.37). Regardless of postoperative complications, the length of hospital stay did not differ statistically across the groups, with a median of 10.5 (CI 7.25:16.75) vs. 11 (CI 9:15.25) days, respectively. Overall IHM was 14 (16.27%) patients. Multiple organ failure (MOF) was the cause of death in 9 cases. Multivariate analysis revealed that extensive irradiation for lymphogranulomatosis increased IHM risk by 5.099 times, and an increase in the EuroSCORE II score by every «1» increased IHM risk by 1.19 times. **Conclusion.** Patients with post-radiation damage to heart valves and coronary arteries with a history of tangential irradiation can be successfully operated on. Extensive irradiation in anamnesis is associated with a high risk of heart failure and MOF in the early postoperative period.

Keywords: radiation therapy, cardiac surgery, in-hospital mortality.

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия применяется для лечения большинства опухолевых заболеваний грудной клетки. Поздние осложнения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, зависят от обширности захвата в радиационное поле структур сердца, кумулятивной дозы воздействия и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений. Многие исследования демонстрируют временную зависимость развития определенных осложнений [1–3]. Так, первым событием лучевого повреждения является ишемическая болезнь сердца, которая может конкурировать с онкологическим заболеванием в первые 5 лет [4]. В отличие от коронарных событий клапанная патология развивается в поздние сроки от момента лучевой терапии и подчиняется «линейно-квадратичной» модели [5, 6]. Лучевое поражение сердца прогрессирует с течением времени и зачастую характеризуется полиморфизмом пораженных структур сердца и экстракардиальной патологии.

Цель: выявление предикторов, влияющих на госпитальную летальность, для оптимизации лечения пациентов с лучевым поражением сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время исследования

В исследование вошли пациенты, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ в отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца (заведующий д. м. н. проф. Р.М. Муратов – 2002–2023 гг., Д.А. Титов – с 2023 г. по настоящее время) в период с июня 2004 года по май 2023 года.

Изучаемая популяция

Основными критериями включения были документированная лучевая терапия в анамнезе, интервал с момента лучевой терапии до развития кардиальной патологии не менее 9 лет, наличие клапанной патологии, требующей хирургической коррекции, 3-я клиническая группа (полное излечение онкологического

заболевания) на момент госпитализации для оперативного лечения клапанной патологии. В соответствии с критериями исследования в настоящее исследование вошли 86 пациентов, которым была проведена лучевая терапия рака молочной железы (тангенциальная) и лимфомы Ходжкина (обширная).

Дизайн исследования

Это исследование одной когорты пациентов, которое с 2004-го по 2018 год носило ретроспективный, а с 2018 года проспективный характер, целью которого явилось выявление предикторов влияющих на госпитальную летальность пациентов с лучевым поражением сердца.

Конечной точкой исследования считался летальный исход после кардиохирургического лечения клапанной патологии в условиях искусственного кровообращения в течение 30 суток с момента операции.

Методы

Все пациенты проходили клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования в соответствии со стандартами оказания помощи пациентам кардиохирургического профиля. Критерии диагностики стеноза и регургитации рассматривались согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) по ведению больных с клапанной патологией сердца, последнее обновление от 2021 года [7]. Для оценки тяжести митрального стеноза был рассчитан морфологический критерий подвижности, толщины створок, степень изменения подклапанных структур и кальциноз фиброзного кольца при помощи эхокардиографии. Для каждого параметра присваивались баллы по степени тяжести поражения от 1 до 4 с суммированием полученных результатов с максимальным значением 16 (критерий Уилкинса) [8]. Для пациентов, имеющих эхокардиографические признаки кальциноза фиброзного кольца митрального клапана, оценивался критерий тяжести поражения, предложенный J. Movva [9]. Оценивалось фиброз-

ное кольцо с присвоением баллов, которые суммировались.

Коронароангиографическое исследование проводилось согласно рекомендациям ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда [10]. Больным с «обширным» облучением показания для выполнения диагностической коронарографии расширялись при наличии клиники ишемической болезни сердца. Для объективной оценки сложности поражения использовалась анатомическая классификация поражения коронарных артерий SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) Score [11].

Для оценки степени тяжести кальциноза структур сердца и пневмофиброза выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки. Подсчет кальция в аортальном клапане, восходящей аорте и коронарных артериях производился по методике, описанной Агатстоуном в 1990 г. [12]. Для определения кальция по шкале Агатстоуна использовался порог затухания 130 Hu (130–199 соответствует 1 баллу, 200–299 – 2 баллам, 300–399 – 3 баллам, 400 и выше – 4 баллам). В соответствии со значением затухания участку кальциноза придавался балл, который в дальнейшем умножался на площадь поражения с суммированием всех значений. Подсчет проводился для каждой структуры с расчетом общего количества кальция для фиброзного кольца митрального клапана, коронарных артерий, восходящей аорты.

Пневмофиброз рассчитывался полуколичественным методом, путем модификации рентгенологических критериев пневмофиброза по шкале от 0 до 3, для каждой доли легкого, где 0 = отсутствие, 1 = линейные полосы, 2 = умеренный фиброз, 3 = тяжелый фиброз с бронхоэктазом. Количество баллов каждой доли суммировалось [13].

Для стратификации риска с учетом характера операции для оценки ожидаемой 30-дневной летальности были применены логистические шкалы EuroSCORE, EuroSCORE II, STS PROM для каждого пациента.

Статистический анализ

Нормальность распределения оценивалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением обрабатывались методами описательной статистики с расчетом среднего значения, стандартного отклонения, напротив, переменные с иным типом распределения оценивались путем расчета медианы и 1-го и 3-го квартилей. Качественные переменные представлены в виде абсолютных частот и процентов. При сравнении групп с нормальным типом распределения анализ проводили с использованием параметрического метода (t-тест Стьюдента для независимых выборок), остальные данные анализировали с помощью непараметрического метода (тест Манна–Уитни).

Для выявления предикторов госпитальной летальности была использована бинарная логистическая регрессионная модель с исходом «жив/умер» как зависимая переменная. В качестве независимых переменных были использованы сведения о предшествующей лучевой терапии, клинические и инструментальные данные перед оперативным лечением. Для всех статистических результатов был принят уровень значимости 0,05.

Клинический материал

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $58,85 \pm 12,71$ года. Наиболее широко представленной возрастной группой оказались пациенты пожилого возраста – от 60 до 74 лет, они составили 42 (48,84%) пациента. Лица среднего возраста (45–59 лет) – 15 (17,44%), молодого (18–44 лет) возраста – 23 (26,74%) пациента. Самой малочисленной оказалась группа старческого возраста по классификации ВОЗ (75–90 лет), которая была представлена 6 (6,98%) пациентами. Женский пол преобладал над мужским и составил 70 (81,4%) пациентов. По этиологии онкологического заболевания пациенты распределились следующим образом: лимфома Ходжкина (ЛХ) – 41 (46,67%) пациент, рак молочной железы (РМЖ) – 45 (53,33%) – рис. 1.

Для оценки демографических показателей, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, коморбидной патологии, сочетанных заболеваний, отражающих тяжесть сердечно-сосудистой патологии, и симптомов развития недостаточности кровообращения и функционального состояния в зависимости

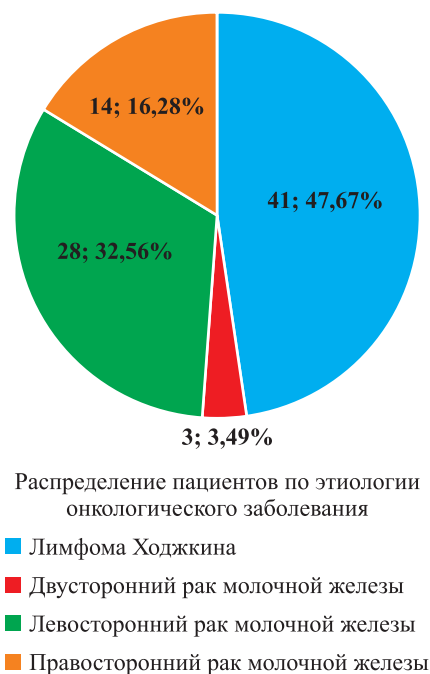


Рис. 1. Структура онкологических заболеваний

Fig. 1. Structure of oncological diseases

ти от типа опухоли и направления ионизирующего облучения по отношению к средостению пациенты были разделены на 2 условные группы: обширное облучение и тангенциальное (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ предоперационных данных показал, что группы имели различия, группа с обширным облучением была значимо моложе, однако при сопоставимой анатомической оценке поражений коронарных артерий в абсолютном значении количество сочетанных поражений было значительно больше. Необходимо отметить, что при обширном облучении поражения коронарных артерий имели проксимальный характер.

При корреляционном анализе Пирсона была выявлена статистическая обратно пропорциональная корреляция между критериями года лучевой терапии

и временем возникновения кардиальной патологии ($r = -0,897$, $p < 0,001$).

Как видно из табл. 2, показатели гемодинамики достоверно не отличались, у большинства пациентов был аортальный стеноз со средним пиковым градиентом 80 ± 28 мм рт. ст. Основными различиями в группах были морфофункциональные показатели левого желудочка. Индексированная масса миокарда была значительно ниже в группе с обширным облучением по сравнению с тангенциальным облучением и составила 122 Гр/м^2 против 156 Гр/м^2 соответственно. Отмечалось также значительно большее число пациентов с концентрической гипертрофией ($84,1\%$ против $46,5\%$, $p < 0,001$). Данный феномен имеет определение «иммобилизирующий интерстициальный фиброз миокарда», при котором нарушается структура эндомизия и перимизия, с постепенным механическим сдавлением миокарда – иммобили-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов
Clinical characteristics of patients

Показатель	Тангенциальное (n = 45)	Обширное (n = 41)	Общее (n = 86)	p
Возраст (лет)	67 ± 7	49 ± 11	59 ± 13	0,000
ИМТ (кг/м^2)	$29 \pm 5,06$	$26,33 \pm 4,56$	$27,8 \pm 5$	0,07
ППТ (м^2)	$1,87 \pm 0,15$	$1,87 \pm 0,22$	$1,87 \pm 0,19$	0,910
Интервал между ЛТ и хирургическим лечением кардиальной патологии (лет)	23 ± 9	27 ± 9	25 ± 9	0,044
Возраст на момент ЛТ (лет)	$44,67 \pm 9,29$	$22,37 \pm 9,8$	$34,03 \pm 14,63$	0,000
Женский пол	45 (100)	26 (60,9)	70 (81,4)	0,000
Комбинированная химиотерапия, n (%)	27 (61,4)	36 (87,8)	63 (74,1)	0,005
NYHA III и IV класс, n (%)	44 (53)	39 (47)	82 (95,34)	0,503
Электрокардиостимулятор, n (%)	1 (25)	3 (75)	4 (4,6)	0,262
Артериальная гипертензия, n (%)	37 (62)	23 (38)	60	0,08
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (60)	4 (40)	10 (11,83)	0,605
ИБС, n (%)	5 (26)	14 (74)	19 (22,09)	0,010
Сахарный диабет, n (%)	13 (93)	1 (7)	14 (16,27)	0,001
ХОБЛ ОФВ1 <50–80%	11	19	30	0,006
ОФВ1 <49–39%	2	3	5	
	36,6	63,4	34,88	
	40	60	5,8	
SYNTAX Score	12 [8–16]	10 [3–16,5]	10,5 [4,7–16,2]	0,218
EuroSCORE I	6,35 [3,5–8,4]	3,89 [2,1–6,9]	4,9 [3,2–7,8]	0,008
EuroSCORE II	2,3 [1,6–4,9]	2,4 [1,5–4,4]	2,4 [1,6–4,7]	0,619
STS PROM	4,9 [3,4–6,2]	4,2 [1,9–6,8]	4,7 [2,5–6,9]	0,308
Клиренс креатинина (CKD-EPI)	67 [54–78]	82 [66–104]	72 [57–89]	0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; ЛТ – лучевая терапия; NYHA – New York Heart Association; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; SYNTAX Score – систематическая оценка коронарного риска; EuroSCORE I, EuroSCORE II – шкала прогнозирования риска неблагоприятного исхода при операциях на сердце; STS – Общество торакальных хирургов.

Note. ИМТ – body mass index; ППТ – body surface area; ЛТ – radiation therapy; NYHA – New York Heart Association; ИБС – coronary heart disease; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease; ОФВ1 – forced expiratory volume in 1 second; SYNTAX Score – Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery Systematic Coronary Risk Evaluation; EuroSCORE I and EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS – Society of Thoracic Surgeons.

заций. Как показывает анализ фракции укорочения средних волокон, имелось незначительное снижение в группе с тангенциальным облучением и сохранная фракция у группы пациентов с обширным облучением, возможно, вследствие высокой доли больных с артериальной гипертензией. Интегральная оценка показателей глобальной продольной деформации левого желудочка показала значительное снижение в группе с обширным облучением ($11,1 \pm 9\%$) и некоторое снижение у пациентов с тангенциальным облучением ($14,5 \pm 3,2\%$). Несмотря на объемную перегрузку у больных с митральной и аортальной недостаточностями, доля пациентов с эксцентрической гипертрофией составила 13,6 и 18,2% при тангенциальном и обширном облучениях соответственно. Таким образом, все вышеописанные показатели можно рассмотреть в контексте фиброза миокарда, развившегося вследствие лучевого воздействия на миокард левого желудочка.

Эхокардиографическая оценка показала высокую частоту встречаемости кальциноза фиброзного коль-

ца митрального клапана у пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу рака молочной железы, однако при анализе полуколичественной оценки кальциноза по Мовва значимых различий в группах не было выявлено.

Показатели уровня кальция в структурах сердца имели распространенный характер, в группах статистически значимой разницы не наблюдалось. Следует обратить внимание, что при обширном облучении значительному облучению подвержена легочная ткань. Следствием такого воздействия является распространенный фиброз легочной паренхимы, который достоверно был тяжелее в группе с обширным облучением (табл. 2).

Все больные были оперированы в условиях искусственного кровообращения (табл. 3). При имеющихся различиях медианы времени искусственного кровообращения группы были сопоставимы (137 (105–205) в тангенциальной группе против 177 (130–220) в обширной, $p = 0,084$), однако имелась значимая разница в удлинении пережатия аорты в группе с

Таблица 2

Данные инструментальных методов исследований
Findings from instrumental diagnostic methods

Показатель	Тангенциальное	Обширное	p
<i>Электрокардиографические показатели</i>			
ЧСС до операции (уд/мин)	$78,5 \pm 13,4$	$84,39 \pm 11,1$	0,033
QT (с)	$0,397 \pm 0,05$	$0,404 \pm 0,05$	0,547
QRS (с)	$0,1 [0,09–0,12]$	$0,108 [0,008–0,120]$	0,336
<i>Эхокардиографические данные</i>			
Левое предсердие (см)	$5,1 \pm 1$	$4,2 \pm 0,809$	0,118
Конечный диастолический объем ЛЖ (см)	$122 \pm 35,1$	$127 \pm 41,4$	0,522
ФВ ЛЖ (%)	$64 \pm 10,3$	$62 \pm 11,5$	0,425
Фракция укорочения ЛЖ (%)	$36 \pm 8,05$	$34 \pm 8,03$	0,473
Относительная толщина стенки ЛЖ	$0,55 \pm 0,13$	$0,47 \pm 0,2$	0,016
Фракция укорочения средних волокон (%)	$12,5 \pm 3,16$	$14,29 \pm 3,1$	0,019
Индексированная масса миокарда (г)	$156 \pm 67,1$	$122 \pm 64,2$	0,006
Митральный стеноз (n)	9	10	0,374
Пиковый диастолический градиент на МК (мм рт. ст.)	10 [7,5–13]	11 [9,7–13,5]	0,787
Кальциноз фиброзного кольца (n)	29	12	0,024
Оценка кальциноза, общее количество баллов	7,38 [6,31–8,47]	6,7 [5,15–8,39]	0,802
Оценка Уилкинса	8,9 [7–10,7]	8,37 [7–9,7]	0,454
Недостаточность МК >2-й степени (n)	13	22	0,020
Аортальный стеноз >40 мм рт. ст. (n)	36	27	0,716
Размер фиброзного кольца аортального клапана (мм)	$21,91 \pm 2,44$	$21,7 \pm 2,08$	0,695
Пиковый градиент на АК (мм рт. ст.)	83 [73–93]	75 [65–85]	0,266
Недостаточность АК >2-й степени (n)	8	8	0,916
Систолическое давление ПЖ (мм рт. ст.)	38 ± 23	$46 \pm 17,2$	0,189
<i>Компьютерная томография</i>			
Кальциноз коронарных артерий	681 [204–1158]	857 [442–1273]	0,334
Кальциноз восходящей аорты	3018 [1649–4387]	2136 [1113–3159]	0,785
Кальциноз аортального клапана	3945 [2227–5663]	2802 [1473–4132]	0,895
Кальциноз фиброзного кольца митрального клапана	3872 [1596–6148]	2974 [881–5067]	0,9
Уровень пневмофиброза	3,35 [2,45–4,25]	7,15 [5,9–8,41]	0,0001

обширным облучением (103 (77–124) минуты против 78 (63–109), $p < 0,018$) в силу большого объема операций. В большинстве случаев объем операции ограничивался одноклапанным вмешательством, из которых 51,7% – аортальное протезирование.

В связи с невозможностью выполнения срединной стернотомии (рис. 2) в результате изменений кожи после лучевой терапии в 20,98% ($n = 18$) выполнен альтернативный доступ: J-образная мини-стернотомия по 4-е межреберье и в 1 случае – двухплевральный доступ.

Пролонгированная вентиляция потребовалась 22 (25,58%) пациентам. Наиболее частым осложнением, требующим пролонгированной вентиляции, была сердечная недостаточность, которая развилась у 17 пациентов, внутриаортальная баллонная контрпульсация была применена у 7 пациентов, у 4 экстракорпоральная мембранная оксигенация. Острая

Таблица 3

Объем оперативного вмешательства
Scope of surgical intervention

	Тангенциальное	Обширное	Σ
Одноклапанное вмешательство ($n = 47$)			
Протезирование аортального клапана	30 (66,7%)	14 (34,14%)	44
Пластика митрального клапана	1 (2,2%)	0	1
Протезирование митрального клапана	0	2 (4,9%)	2
Двухклапанное вмешательство ($n = 26$)			
Пластика митрального и трикуспидального клапанов	1 (2,2%)	0	1
Протезирование аортального клапана и пластика трикуспидального клапана	1 (2,2%)	0	1
Протезирование аортального и митрального клапанов	3 (6,7%)	8 (19,5%)	11
Протезирование митрального и трикуспидального клапанов	1 (2,2%)	0	1
Протезирование аортального клапана и пластика митрального клапана	2 (4,4%)	3 (7,3%)	5
Протезирование митрального и пластика трикуспидального клапанов	1 (2,2%)	6 (14,6%)	7
Трехклапанное вмешательство ($n = 13$)			
Протезирование аортального, митрального и трикуспидального клапанов	0	1 (2,2%)	1
Протезирование аортального и митрального клапанов и пластика трикуспидального клапана	4 (8,9%)	5 (12,2%)	9
Протезирование аортального клапана, пластика атриовентрикулярных клапанов	1 (2,2%)	2 (4,9%)	3
Дополнительные процедуры			
Вентрикулопластика по Jatane	0	1	1
Реваскуляризация миокарда	5	14	19
Декальцинация фиброзного кольца с пластикой	3	2	5
Расточка фиброзного кольца аортального клапана	0	1	1
Повторная операция	2	1	3
Перикардэктомия	0	2	2

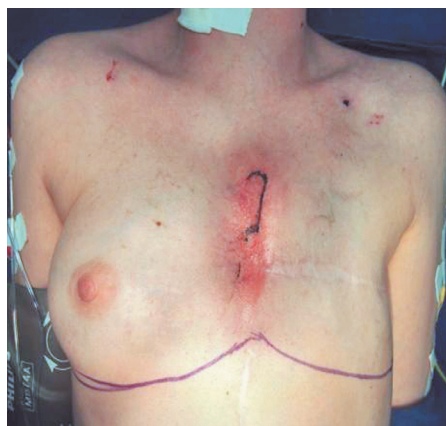


Рис. 2. Лучевое поражение кожных покровов грудной клетки

Fig. 2. Radiation injury to the chest skin

почечная недостаточность развилась у 5 пациентов (рис. 3).

В послеоперационном периоде в группе с обширным облучением были статистически значимые различия в необходимости проведения пролонгированной вентиляции ОШ 5,17 (ДИ 95% 1,7–15,7), чаще встречался экссудативного плеврит ОШ 3,4 (ДИ 95% 1,1–10,8), и острая почечная недостаточность ОШ 1,2 (ДИ 95% 1,05–1,37). Независимо от послеоперационных осложнений время нахождения в стационаре в группах статистически не отличалось, медиана составила 10,5 (межквартильный интервал 7,25 : 16,75) против 11 (межквартильный интервал 9 : 15,25) дней соответственно.

Общая госпитальная летальность 14 (16,27%) пациентов. В 9 случаях причиной летального исхода была полиорганная недостаточность. Причиной развития СПОН в одном случае явилось острое нарушение мозгового кровообращения, в двух случаях – дыхательная недостаточность, в 4 случаях – острая сердечная недостаточность, которая возникла в постперфузионном периоде, для стабилизации гемодинамики которой потребовалось подключение ЭКМО в связи с неэффективностью ВАБК. В 2 случаях ВАБК была подключена уже в отделении ОРИТ в связи с нарастанием признаков сердечной недостаточности.

В 5 случаях непосредственной причиной смерти была острая сердечная недостаточность. Непосредственной причиной сердечной недостаточности у 2 пациентов было возникновение фибрилляции желудочков: в одном случае у больной после аор-

тального протезирования и маммаро-коронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии на 3-и сутки и у второго больного с многососудистым поражением коронарных артерий, плохой периферией и аортальным стенозом фибрилляция желудочков возникла на 9-е сутки после ПАК и АКШ. В одном случае возникло ятрогенное повреждение ствола левой коронарной артерии из-за массивного кальциноза артерии. В одном случае на 16-е сутки после двухклапанного протезирования развился ранний протезный эндокардит, было выполнено репротезирование, осложнившееся острой сердечной недостаточностью в постперфузионном периоде. В одном случае острая сердечная недостаточность возникла на этапе восстановления сердечной деятельности после протезирования аортального и митрального клапанов, пластики трикуспидального клапана и аортокоронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии. Явления острой сердечной недостаточности не удалось купировать наложением внутриаортальной баллонной контрпульсации. Подключение экстракорпоральной мембранной оксигенации не представлялось возможным из-за высокого риска кровотечения.

Патолого-морфологическое исследование проводилось 11 пациентам. Гистологическое исследование сердца выявило замещение интерстициального и периваскулярного пространства коллагеновыми волокнами (рис. 4). Качественный анализ представленных микропрепаратов выявил $33,1 \pm 5,6\%$ замещение коллагеновыми волокнами кардиомиоцитов. У пациентов, подвергшихся «мантийному» облуче-



Рис. 3. Осложнения в послеоперационном периоде и госпитальная летальность

Fig. 3. Postoperative complications and in-hospital mortality

нию, количественный показатель интерстициального фиброза был $32 \pm 3,09\%$. В группе с тангенциальным облучением доля фиброза составила $37 \pm 7\%$.

В результате многофакторного анализа методом пошагового исключения была разработана модель с 2 предикторами (табл. 4), значимо влияющими на

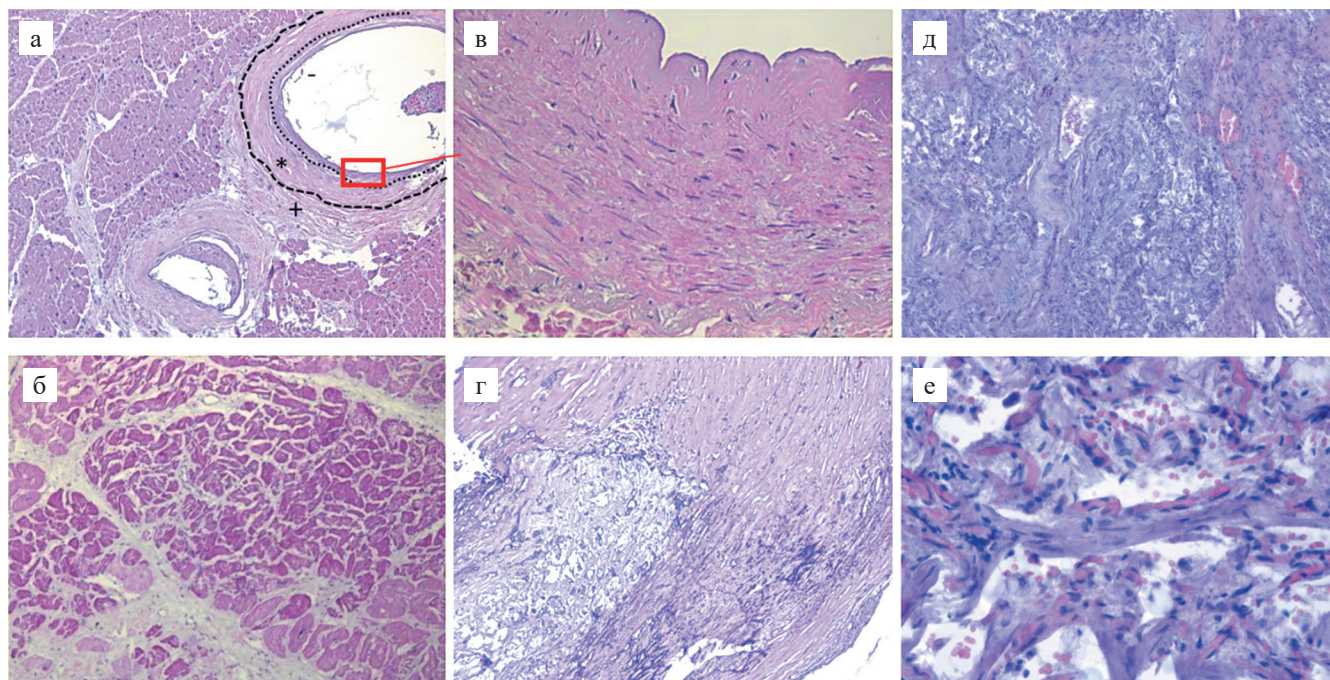


Рис. 4. Гистологическое исследование сердца: а – склероз и гиалиноз всех слоев интрамуральных артерий миокарда, «+» – адвентиция, «*» – медиа, «-» – интима, об. 10, ок. 10; б – фиброз миокарда левого желудочка, фиброз миокарда периваскулярного и интерстициального пространства 42%, об. 20, ок. 10; в – диффузное утолщение и фиброз интимы сосуда, об. 40, ок. 10; г – кальциноз стенки коронарной артерии, об. 20, ок. 10; д, е – фиброз легочной ткани

Fig. 4. Гистологическое исследование сердца: а – sclerosis and hyalinosis of all layers of intramural coronary arteries, «+» – adventitia, «*» – media, «-» – intima lens 10, eyepiece 10; б – left ventricular myocardial fibrosis, myocardial fibrosis of the perivascular and interstitial space 42%, lens 20, eyepiece 10; в – diffuse thickening and fibrosis of the vessel intima lens 40, eyepiece 10; г – coronary artery wall calcification lens 20, eyepiece 10; д and е – pulmonary fibrosis

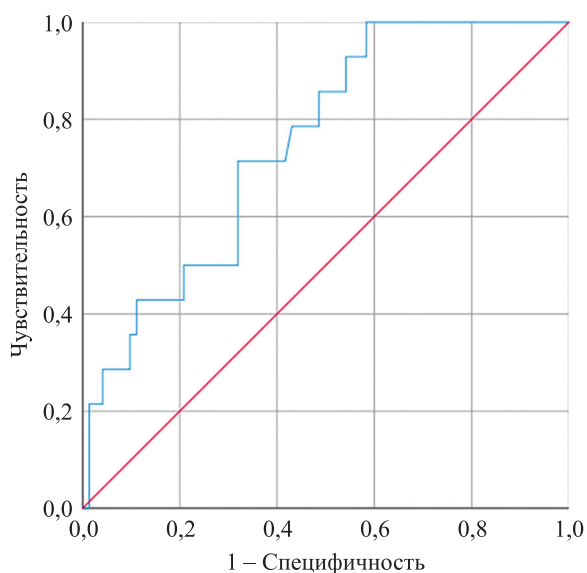


Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели развития госпитальной летальности

Fig. 5. ROC curve of the predictive model for the development of in-hospital mortality

Таблица 4

Результаты многофакторного анализа
Multivariate analysis results

	В регрессионный коэффициент	p	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ	
				Нижняя	Верхняя
Обширная ЛТ	1,510	0,033	4,526	1,130	18,129
EuroScore II	0,170	0,016	1,185	1,032	1,361
Константа	-3,282	0,000	0,038		

госпитальную летальность, которая показала, что обширное облучение грудной клетки при лимфогранулематозе повышает риск госпитальной летальности в 5,099 раза, а увеличение показателя шкалы EuroSCORE II на каждую единицу увеличивает риск госпитальной летальности в 1,19 раза. Данная прогностическая модель обладала удовлетворительной предсказательной точностью (AUC 75%, ДИ 63–87%) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с достижениями противораковой терапии заметно значительное снижение смертности от некоторых видов онкологических заболеваний. В контексте долгосрочной перспективы побочные эффекты, связанные с лечением и последующим развитием сердечно-сосудистых осложнений, являются важным аспектом для своевременного выявления и успешного лечения потенциальных пациентов. Именно поэтому в рамках базовой оценки риска сердечной токсичности рекомендуется стратификация перед лечением онкологического заболевания (класс I, уровень доказанности B). Выделение уровней риска при стратификации отдаленных осложнений может частично выделить категорию больных с прогностически неблагоприятным исходом по сердечно-сосудистой системе. Однако ряд принятых мер для улучшения качества лечения, в том числе руководящие документы, были предложены лишь в 1-й декаде XXI века, и как результат 26 августа 2022 года были опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии, разработанные совместно с Европейским гематологическим обществом (European Hematology Association – EHA), Европейским обществом радиологов-онкологов (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology – ESTRO) и Международным обществом кардиоонкологов (International Cardio-Oncology Society – IC-OS).

Стандарты лечения для данной категории больных не установлены до сих пор, поскольку не существует каких-либо рандомизированных исследований из-за ограниченного количества пациентов (конкурирующее вторичное злокачественное заболевание), а эффект от проведенного лечения мало изучен, в связи с чем для обсуждения и определения хирургических методов лечения рекомендуется использовать мультидисциплинарный командный подход (класс I, уровень доказанности C).

Принципы лечения кардиальной патологии у больных, перенесших радиационную терапию, не отличаются от классических методов, однако несмотря на кажущуюся единичность, парадигма коррекции клапанной патологии, развившейся вследствие лучевого воздействия, имеет ряд своих особенностей. В рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS) от 2017 года описание клапанной дисфункции после лучевой терапии весьма скудное и ограничивается лишь тем, что она выступает контраргументом для традиционного хирургического лечения аортального стеноза (класс I), предпочтение отдается трансклапанному протезированию аортального клапана на усмотрение команды специалистов. В новых рекомендациях четких ука-

заний по поводу лучевой терапии не предусмотрено. В последних рекомендациях кардиоонкологов ESC от 2022 года для больных, имеющих промежуточный риск осложнений, с тяжелым стенозом аортального клапана, развившимся после лучевой терапии, может рассматриваться альтернативный метод лечения в виде трансклапанного протезирования аортального клапана (класс IIa, уровень B) [14].

В результате корреляционного анализа выявлена обратно-пропорциональная связь ($r = -0,897$, $p < 0,001$) между такими признаками, как год лучевой терапии и интервал развития кардиальной патологии. Установленная корреляционная связь является лишь статистической, не является причинно-следственной связью, непосредственно связанной с лучевой терапией последних лет, так как вызвана наличием совокупности факторов и в первую очередь зависит от усиления контроля после терапии рака у выживших с высоким риском. Так, пациентам, выжившим после лечения рака в детском возрасте, с высоким риском CTR-CVT (сердечно-сосудистая токсичность, связанная с лечением онкологического заболевания) рекомендовано проведение эхокардиографического исследования каждые 2 года (класс IIa, уровень B). Согласно рекомендациям, взрослым ежегодно проводится стратификация риска (класс I, уровень B) с проведением эхокардиографического исследования через 1, 3 и 5 лет после лечения (класс IIa, уровень C).

В настоящее время уделяется повышенное внимание проблемам лечения онкологических заболеваний и, согласно рекомендациям, проводится стратификация риска поздних осложнений. Именно поэтому в нашем исследовании была выделена когорта с обширным облучением. Доказательная база развития сердечной недостаточности после лучевой терапии основывается на дозозависимом эффекте и подчиняется линейной модели развития поздних осложнений. В многоцентровом ретроспективном исследовании «случай–контроль» был продемонстрирован высокий риск развития сердечной недостаточности у лиц, подвергшихся высоким средним дозам облучения левого желудочка [15]. Исследование EBCTCG связало расчетные дозы на сердце с неблагоприятными событиями сердечно-сосудистой системы у 30 000 женщин, наблюдаемых в течение 20 лет. Анализ показал увеличение риска смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы на 3% на каждый 1 Гр средней дозы на сердце [16]. При сравнении групп с обширным и тангенциальным облучениями Brown et al. продемонстрировали, что риск смерти среди пациентов с тангенциальным и минимальным облучением ниже, чем в группе с обширным облучением (ОШ 0,6 95% ДИ: 0,35–1,02, $p = 0,060$) [17].

В проведенном нами метаанализе было продемонстрировано увеличение риска госпитальной ле-

тальности в 4,98 раза (95% ДИ 1,86–13,12; $p < 0,001$) у больных с лучевой терапией в анамнезе в сравнении с контрольной группой, не подвергавшейся лучевой терапии [18].

Также исследование показало, что группа с обширным облучением была значительно моложе, что согласуется с исследованием A. Chang et al., где средний возраст в тангенциальной и обширных группах составил $72 \pm 8,8$ года против 51 ± 13 лет ($p < 0,001$) [19] соответственно. Несмотря на молодой возраст, нарушение кровообращения имело тяжелый характер в связи с сочетанным характером поражения и сопутствующими заболеваниями.

Наши данные косвенно подтверждают, что облучение высокими дозами вызывает значительные изменения со стороны всех структур сердца и является определяющим фактором развития госпитальной летальности. В исследовании госпитальная летальность составила 16,4%, по данным Ejifor, при первичном вмешательстве она достигает 3,8%, а при повторном вмешательстве 17,4% [20]. Потенциальным объяснением такой высокой госпитальной летальности может быть большой объем облучения как следствие высокой кумулятивной дозы облучения левого желудочка. Однако необходимо с осторожностью интерпретировать полученные данные. Во-первых, точная доза облучения структур средостения была известна лишь у части больных из-за давности лучевой терапии. Во-вторых, при лечении рака молочной железы для лучшего контроля опухоли при поражении внутренних квадрантов в период 1970–1980 гг. применялась лучевая терапия внутренней цепи лимфатических узлов (косвенные признаки такого облучения можно наблюдать на рис. 2 в виде кожных проявлений). Возможно, этим объясняется отсутствие различий в кальцинировании структур сердца и восходящей аорты. Тем не менее наши данные указывают на высокую роль интерстициального фиброза миокарда как основополагающего предиктора госпитальной летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последствия лучевой терапии, такие как степень кальциноза структур сердца и пневмофиброз легких, а также объем кардиохирургической операции не явились значимыми факторами, влияющими на госпитальную летальность. Больные с постлучевым поражением клапанов сердца и коронарных артерий с перенесенным тангенциальным облучением в анамнезе могут быть успешно оперированы в условиях ИК. Обширное облучение в анамнезе связано с высоким риском развития сердечной и полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. Для снижения госпитальной летальности необходима более тщательная оценка исходных кар-

диальных и некардиальных осложнений лучевой терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Feb 23; 107 (4): djv008. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv008>.
2. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016 Jan 20; 34 (3): 235–243. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>.
3. Van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood.* 2017 Apr 20; 129 (16): 2257–2265. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740332>.
4. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL et al. Cardiac Radiation Dose, Cardiac Disease, and Mortality in Patients With Lung Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 18; 73 (23): 2976–2987. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.500.
5. Machann W, Beer M, Breunig M, Störk S, Angermann C, Seufert I et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 15; 79 (4): 1117–1123. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.054. Epub 2010 Apr 10. PMID: 20385449.
6. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1; 22 (15): 3139–3148. doi: 10.1200/JCO.2004.09.109. PMID: 15284266.
7. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12; 43 (7): 561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Feb 18. PMID: 34453165.
8. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J.* 1988 Oct; 60 (4): 299–308. <https://doi.org/10.1136/hrt.60.4.299>.
9. Movva R, Murthy K, Romero-Corral A, Seetha Rammo-han HR, Fumo P, Pressman GS. Calcification of the mitral valve and annulus: systematic evaluation of effects on valve anatomy and function. *J Am Soc Echocardiogr.*

- 2013 Oct; 26 (10): 1135–1142. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.014>.
10. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7; 40 (2): 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
 11. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005 Aug; 1 (2): 219–227.
 12. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15; 15 (4): 827–832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t. PMID: 2407762.
 13. Arriagada R, de Guevara JC, Mouriesse H, Hanzen C, Couanet D, Ruffie P et al. Limited small cell lung cancer treated by combined radiotherapy and chemotherapy: evaluation of a grading system of lung fibrosis. *Radiother Oncol*. 1989 Jan; 14 (1): 1–8. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(89\)90002-9](https://doi.org/10.1016/0167-8140(89)90002-9).
 14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1; 43 (41): 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
 15. Van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017 Apr 20; 129 (16): 2257–2265. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740332>.
 16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Long term toxicity of radiation therapy. 2006 Update of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group overview of radiation therapy for early breast cancer; 2007 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1–5 2007; Chicago.
 17. Brown JA, Aranda-Michel E, Kilic A, Serna-Gallegos D, Bianco V, Thoma FW, Sultan I. Impact of Thoracic Radiation on Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Spring; 34 (1): 136–143. <https://doi.org/10.1053/j.semthvs.2021.01.008>.
 18. Муратов ПМ, Бабенко СИ, Соркомов МН, Сачков АС. Метаанализ результатов хирургического лечения клапанной патологии после лучевой терапии онкологических заболеваний органов средостения. *Креативная кардиология*. 2023; 17 (4): 453–463. Muratov RM, Babenko SI, Sorkomov MN, Sachkov AS. Meta-analysis of surgical treatment of valvular pathology after radiotherapy for cancer of the mediastinal organs. *Creative cardiology*. 2023; 17 (4): 453–463. doi: 10.24022/1997-3187-2023-17-4-453-463.
 19. Chang AS, Smedira NG, Chang CL, Benavides MM, Myhre U, Feng J et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Feb; 133 (2): 404–413. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.041>.
 20. Ejiofor JI, Ramirez-Del Val F, Nohria A, Norman A, McGurk S, Aranki SF et al. The risk of reoperative cardiac surgery in radiation-induced valvular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Dec; 154 (6): 1883–1895. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.033. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28870399.

Статья поступила в редакцию 9.07.2024 г.
The article was submitted to the journal on 9.07.2024



ПОЗДРАВЛЯЕМ ВИТАЛИЯ НИКОЛАЕВИЧА ПОПЦОВА С ЮБИЛЕЕМ

31 января отметил свой 60-летний юбилей Виталий Николаевич Попцов, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Доктор медицинских наук, профессор Попцов Виталий Николаевич является одним из ведущих специалистов в области трансплантационной анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Окончив в 1992 г. лечебный факультет ММА им. И.М. Сеченова, с 1992-го по 1994 год проходил клиническую ординатуру. Всю дальнейшую трудовую деятельность Виталий Николаевич связал с НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. В 1999 году защитил

кандидатскую, в 2004 году – докторскую диссертацию по теме «Коррекция NO-зависимых расстройств кровообращения и газообмена при операциях с искусственным кровообращением и трансплантации сердца».

Научная и практическая деятельность В.Н. Попцова посвящена наиболее сложным проблемам анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при трансплантации жизненно важных органов у взрослых и детей, внедрению в отечественную медицинскую практику вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца, развитию научных и практических основ трансплантации сердца и легкого как эффективного метода лечения терминальной сердечной и дыхательной недостаточности.

В.Н. Попцов является автором и соавтором более 400 научных работ и монографий, среди которых «Кардиотоническая и вазоактивная терапия при трансплантации сердца», «Экстракорпоральная мембранная оксигенация в кардиохирургии и трансплантологии», «Трансплантация сердца», «Пациент с трансплантированным сердцем», «Трансплантация сердца: взгляд анестезиолога-реаниматолога», учебник «Трансплантология и искусственные органы» и др. Имеет 9 патентов на изобретения. Под руководством В.Н. Попцова защищено 15 кандидатских диссертаций.

Многолетняя плодотворная деятельность Виталия Николаевича Попцова отмечена высокими наградами государства, среди которых орден «За личное мужество», премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2014 г.) за разработку и внедрение в практику здравоохранения инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации сердца, а также ведомственными и общественными наградами: «Отличник здравоохранения», «За заслуги перед отечественным здравоохранением», ведомственные почетные грамоты, медаль «Академик В.И. Шумаков».

В.Н. Попцов является членом редакционной коллегии журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», членом ученого совета и диссертационного совета Д 208.055.01 при ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России, членом ряда научных обществ.

Под руководством Виталия Николаевича работают профессионалы высокого уровня с огромным опытом, ежедневно оказывающие высококвалифицированную медицинскую помощь пациентам, в том числе находящимся в критическом состоянии. Его незаурядные профессиональные и человеческие качества, такие как компетентность, преданность своему делу, креативное мышление, снискали уважение коллег.

Коллектив ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России и редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором академиком РАН С.В. Готье сердечно поздравляют Виталия Николаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, бодрости духа, успехов в профессиональной деятельности.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате Microsoft Word (*.doc, *.docx), шрифт Times New Roman, 12 pt через 1,5 интервала, в электронную редакцию на сайте журнала.

Схема построения статьи

1. Титульная страница

Должна быть представлена на русском и английском языках и соответствовать шаблону:

• Название статьи

Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом полностью соответствовать по смыслу русскоязычному названию.

• Авторы статьи

При написании авторов статьи инициалы имени и отчества указываются перед фамилией. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как при регистрации для получения ORCID, или Open Researcher and Contributor ID (с англ. – «Открытый идентификатор исследователя и участника») – незапатентованного буквенно-цифрового кода, который однозначно идентифицирует научных авторов, или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.

• Название учреждения

- Полное официальное название учреждения, город, страна. Наиболее полный список названий учреждений на русском и английском языках можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения.

• Для корреспонденции

Полностью указать фамилию, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, адрес (с почтовым индексом), телефон, факс, e-mail.

Пример титульной страницы

Изменения показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов

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

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

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

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

Для корреспонденции:

Шарапченко Софья Олеговна

Адрес:

Телефон:

E-mail:

Changes in common carotid artery elasticity in solid organ recipients

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

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

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

Corresponding author:

Sofya Sharapchenko

Address:

Phone:

E-mail:

2. Реферат

К каждой статье должен быть приложен реферат на русском и английском языках. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Реферат должен полностью соответствовать содержанию работы. Англоязычная версия реферата статьи должна по смыслу и структуре соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка. Для перевода реферата не допускается использова-

ние электронных программ-переводчиков (например, Google Переводчик) без последующей редакции.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры без предварительного раскрытия.

Реферат **оригинальной статьи** должен содержать следующие разделы:

Цель (*Objective*),

Материалы и методы (*Materials and methods*),

Результаты (*Results*),

Заключение (*Conclusion*).

В реферате следует представить наиболее существенные результаты проведенных исследований.

Нельзя писать: «Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...».

Следует писать: «Чувствительность составила ...% и ...%, $p =$, специфичность соответственно ...% и ...%, $p =$ ».

3. Ключевые слова

В конце реферата должны быть приведены ключевые слова (*keywords*) на русском и английском языках. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings – MeSH. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

4. Текст статьи

Оригинальная статья должна включать следующие разделы:

- Введение
- Материалы и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение
- Список литературы

Обзорная статья должна содержать анализ литературы с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются порядковым номером в квадратных скобках: [1], [2, 5], [14–18] и **в списке литературы представляются по порядку упоминания в тексте независимо от языка ссылки.**

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены или дублированы в единицах СИ.

5. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

ИНФОРМАЦИЯ

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на источники располагаются в порядке цитирования и приводятся на языке оригинала.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Если русскоязычный журнал имеет также название на английском языке, оно может быть указано в ссылке после транслитерированного названия. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта) и/или PMID (PubMed), его/их необходимо указать в конце ссылки.

В ссылках на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, вначале приводится русское, а затем английское название. Если статья не имеет английского названия, ссылка приводится вначале на русском языке, а затем в транслитерированном виде, начиная на той же строке. Транслитерацию рекомендуется выполнять на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

В ссылке на неанглоязычные статьи после выходных данных необходимо указать язык публикации и наличие резюме на английском языке, например: [In Russ, English abstract].

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 6–26. [In Russ, English abstract] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*
Трапезникова МФ, Филиппов ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.
3. *Статья из англоязычного журнала*
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.
4. *Англоязычная монография*
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
5. *Русскоязычная монография*
Готье СВ, Константинов БА, Цирульников ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. M.: MIA (2008), 246.
6. *Диссертация (автореферат диссертации)*
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. Orlova OV. Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v prognozirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. M., 2009, 84.
7. *Ресурс в сети Internet*
Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Требования к таблицам и иллюстрациям

Таблицы должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Иллюстрации и рисунки должны быть представлены в форматах JPEG или TIFF (*.jpg или *.tiff) с разрешением не менее 300 dpi, в объеме, близком к 1 Мб. Рисунок должен содержать все авторские обозначения – стрелки, цифры, указатели и пр. Подписи

к рисункам должны быть представлены в отдельном файле с расширением *.doc. Сначала дается название, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Названия и текст таблиц, иллюстраций и рисунков, а также объяснения к ним должны быть представлены на русском и английском языках.

Конфликт интересов

Конфликт интересов – это условия, при которых у авторов возникают вступающие в конфликт или конкурирующие интересы, способные повлиять на принятие редакторского решения. Конфликты интересов могут быть потенциальными или осознанными, а также реально существующими. На объективность могут повлиять личные, политические, финансовые, научные или религиозные факторы.

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи.

Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».

Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.
2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.
3. Авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Статьи направлять в электронную редакцию через сайт журнала
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
<https://journal.transpl.ru/vtio>
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Articles should contain original information that has not been previously published and is not considered for publication in other editions. Fee for publication of manuscripts will not be charged.

The manuscript should be presented in Microsoft Word format A4, 1.5 spacing, and Times New Roman font size 12. Submit your article to the online submission system in accordance with the instructions on the journal's website <https://journal.transpl.ru>.

Structure of the article

The Title page should include:

- Initials (first name and patronymic) of the authors of the article should be specified before their respective last names.
- Author names (list the author's initials before listing his or her last name as when registering for ORCID, or Open Researcher and Contributor ID – a non-proprietary alphanumeric code that uniquely identifies scientific authors).
- Full official name of the institution, city and country.
- If authors from different institutions participated in writing of the manuscript, it is necessary to correlate those with the names of the authors by adding a digital index uppercase after last name, and right before the name of the institution.

Information about the authors

For each author fully specify the last and the first name, patronymic and position in the relevant department/institution.

For correspondence

Fully specify the last and the first name, patronymic of the author, who will be holding correspondence, address (including postal code), telephone, fax number, e-mail.

Abstract

Each article must be accompanied by an abstract. The amount of text for the abstract of the original article should be of no more than 300 words, for a literature review, clinical observation – no more than 200 words. The abstract must fully comply with the content of the work. The abstract should not use abbreviations without prior expansion.

Abstract of *the original article* should contain the following sections: **Objective, Materials and methods, Results, Conclusion**. The abstract should present the most important results of the research.

Do not write: «*A comparative analysis of the sensitivity and specificity was conducted ...*»

Should write: «*The sensitivity was ... % and ...%, $p =$, specificity, respectively ...% and ...%, $p =$* ».

Keywords

At the end of the abstract keywords must be given. To select the keywords a thesaurus of U.S. National Library of Medicine should be used – Medical Subject Headings (MeSH) at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Conflict of interest

The author should inform the editor about the factual or potential conflict of interest have included the information about such conflict into the respective section of an article.

If there is no conflict of interest, the author should say so in the form like the following: «Author declares unawareness of the conflict of interest».

This information is supposed to be placed before the article text.

Text of article

Original article should include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- References

Review article should include an analysis of the literature with the presentation of modern sources (mainly in the last 5 years).

Clinical observation should be well illustrated (to reflect the essence of the problem) and include discussion with the use of literature data.

References in the text are indicated by number in square brackets: [1], [2, 5], [14–18] and **in the references section are presented in order of their appearance in the text**. All values given in the article should be expressed or duplicated in SI units.

References

The author is solely responsible for the accuracy of the data included in the references section of the article. References to unpublished papers or papers in print works are not allowed.

References are presented on a separate page.

The names of journals can be contracted in accordance with an embodiment of reduction adopted by the specific journal.

If the article quoted has DOI (a digital object identifier) or/and PMID (Pub Med identifier) they must be specified after the description of the article. To compile descriptions in References section NLM bibliographic reference citation standard is used – U.S. National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

Requirements for tables and figures

Tables should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, con-

venient and simple to read. Table's data must comply with the numbers in the text, but should not duplicate the information therein. Table references in the text are required.

Illustrations and drawings should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6×9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension *.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

**Articles should be addressed
to the Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs website:
<https://journal.transpl.ru/vtio>
E-mail: vestniktranspl@gmail.com**

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

На базе клинических отделений Центра организовано проведение циклов повышения квалификации продолжительностью 72 и 144 часа по следующим дополнительным профессиональным программам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту.
E-mail: voselena35@mail.ru*

Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, старый корпус, 3-й этаж, к. ф. н. Мироненко Елена Станиславовна).

Перепечатка опубликованных в журнале материалов
допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка
на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Редакция не несет ответственности
за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ,
№ 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 21.03.25.

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 ____