

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2025. Том XXVII. № 3

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

Главный редактор – С.В. Готье

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

Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко

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

Ответственный секретарь – Е.А. 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. № 3

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

Editor-in-Chief – S.V. Gautier

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

Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko

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

Scientific Editor – E.A. Stakhonova

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

Managing Editor – N.Sh. Begmurodova

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- С.А. Борзенко** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
А.В. Ватазин (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
Ш.Р. Галеев (Москва, Россия) – д. м. н.
Ф. Дельмонико (Бостон, США) – профессор
В.М. Захаревич (Москва, Россия) – д. м. н.
П. Каличинский (Варшава, Польша) – профессор
О.Н. Котенко (Москва, Россия) – д. м. н.
Я. Лерут (Брюссель, Бельгия) – профессор
Ж. Массард (Страсбург, Франция) – профессор
М.Г. Минина (Москва, Россия) – д. м. н., профессор РАН
(редактор раздела «Донорство органов»)
Б.Л. Миронков (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
(редактор раздела «Смежные дисциплины»)
Ки Донг Пак (Сеул, Южная Корея) – профессор
Я.А. 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., профессор (редактор раздела «Клиническая трансплантология»)
А.О. Шевченко (Москва, Россия) – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (редактор раздела «Трансплантация сердца и вспомогательное кровообращение»)

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

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

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

EDITORIAL BOARD

- C.A. Borzenok** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
A.V. Vatazin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
Sh.R. Galeev (Moscow, Russia) – MD, PhD
F. Delmonico (Boston, USA) – MD, professor
V.M. Zakharevich (Moscow, Russia) – MD, PhD
P.J. Kaliciński (Warsaw, Poland) – MD, PhD, professor
O.N. Kotenko (Moscow, Russia) – MD, PhD
J. Lerut (Brussels, Belgium) – MD, PhD, professor
G. Massard (Strasbourg, France) – MD, PhD, professor
M.G. Minina (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor of Russian Academy of Sciences
(editor of the section «Organ donation»)
B.L. Mironkov (Moscow, Russia), MD, PhD, professor
(editor of the section «Related disciplines»)
Ki Dong Park (Seoul, South Korea) – MD, PhD, professor
I.L. Poz (Moscow, Russia), MD, PhD (editor of the section «Renal replacement therapy»)
V.N. Poptsov (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
V.I. Sevastianov (Moscow, Russia) – PhD, professor
(editor of the section «Regenerative medicine and cellular technology»)
T.A. Khalilulin (Moscow, Russia) – MD, PhD
S.M. Khomyakov (Moscow, Russia) – MD, PhD
O.M. Tsurulnikova (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
(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: <https://journal.transpl.ru>
Научная электронная библиотека: <https://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: <https://journal.transpl.ru>
Scientific eLibrary: <https://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Памяти учителей: вклад основоположников отечественной трансплантологии в дело Великой Победы

С.В. Готье

ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра Российского трансплантологического общества

С.В. Готье, С.М. Хомяков

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

История педиатрической трансплантации печени: от истоков до современности

А.Р. Монахов, С.В. Готье, О.М. Цирульников

Применение протоколов ускоренного восстановления после хирургического вмешательства (ERAS) в трансплантации печени

К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, М.М. Насыров, Д.Р. Сабиров

Отдельные психологические характеристики пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при подготовке к трансплантации донорской почки

Е.В. Дубинина, М.С. Нестерова

Индукция иммуносупрессии при трансплантации печени с использованием внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток

С.В. Коротков, Е.А. Примакова, А.А. Сыманович, О.А. Лебедь, Т.В. Лебедева, А.Е. Щерба, С.И. Кривенко, О.О. Руммо

Клинико-лабораторные особенности инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов внутренних органов: описание клинического случая, анализ данных регистра и обзор литературы

С.Н. Хостелиди, О.В. Шадривова, М. Тен, М.А. Зайцев, Е.В. Шагдильева, Е.А. Десятник, Т.С. Богомолова, С.М. Игнатьева, Ю.В. Борзова

Анализ корреляции показателей радионуклидной сцинтиграфии и объемной МСКТ-перфузии почек при выборе донора для родственной трансплантации почки

Н.М. Джураева, А.А. Давидходжаева

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 In memory of teachers: honoring the founders of Russian transplantology and their extraordinary contributions to the Great Victory

S.V. Gautier

ORGANIZATION OF TRANSPLANT CARE

- 8 Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2024. 17th Report from the Registry of the Russian Transplant Society

S.V. Gautier, S.M. Khomyakov

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

- 33 Evolution of pediatric liver transplant: from inception to modern practice

A.R. Monakhov, S.V. Gautier, O.M. Tsurulnikova

- 46 Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in liver transplantation

K.O. Semash, T.A. Dzhanbekov, M.M. Nasyrov, D.R. Sabirov

- 55 Psychological profiles of end-stage renal disease patients undergoing pre-transplant evaluation

E.V. Dubinina, M.S. Nesterova

- 66 Intraportal induction of mesenchymal stem cells for immunosuppression induction in liver transplantation

S.V. Korotkov, E.A. Primakova, A.A. Symanovich, O.A. Lebed, T.V. Lebedeva, A.E. Shcherba, S.I. Krivenko, O.O. Rummo

- 78 Clinical and laboratory features of invasive aspergillosis in internal organ transplant recipients: a case report, registry analysis, and literature review

S.N. Khostelidi, O.V. Shadrivova, M. Ten, M.A. Zaitsev, E.V. Shagdileeva, E.A. Desyatnik, T.S. Bogomolova, S.M. Ignatieva, Yu.V. Borzova

- 88 Correlation analysis of renal scan and volumetric perfusion CT in the assessment of living kidney donors

N.M. Djuraeva, A.A. Davidkhodjaeva

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике поражения коронарных артерий трансплантированного сердца: обзор литературы

Ю.В. Сапронова, Т.А. Халилулин, Н.А. Ручьева, Н.Н. Колоскова, С.А. Саховский, А.С. Токарь, Б.Л. МIRONKOV

Опыт лечения первичной дисфункции трансплантата после трансплантации сердца

Ф.А. Гладких, А.В. Царьков, М.Д. НУЖДИН, Ю.В. МАЛИНОВСКИЙ, Ю.М. МАРЧЕНКО

Оценка гемолиза крови при оптимизации крыльчатки центробежного насоса RotaFlow

А.П. Кулешов, Н.В. ГРУДИНИН, А.С. БУЧНЕВ, В.А. ЕЛЕНКИН, Д.Н. ШИЛКИН, В.К. БОГДАНОВ

Оптимизация ротора центробежного насоса RotaFlow

А.П. Кулешов, Н.В. ГРУДИНИН, А.С. БУЧНЕВ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Библиометрический анализ проблемы применения мезенхимальных стромальных клеток при острых и хронических заболеваниях печени

М.Ю. Шагидулин, Н.А. ОНИЩЕНКО, А.И. КОСТЫШЕВА, И.А. ЛЫЧАГИН, А.О. НИКОЛЬСКАЯ, С.В. ГОТЬЕ

Биомиметики внеклеточного матрикса для тканевой инженерии поджелудочной железы

А.С. Пономарева, Н.В. Баранова, Ю.Б. БАСОК, В.И. СЕВАСТЬЯНОВ

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии

Ю.В. Семенова, Б.Л. МIRONKOV, Я.Л. ПОЗ, А.Г. СТРОКОВ

Хроническая болезнь почек и заместительная почечная терапия в Российской Федерации в 2024 году. Ежегодный мониторинг Центра совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «нефрология»

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России С.В. ГОТЬЕ, С.М. ХОМЯКОВ, О.М. ЦИРУЛЬНИКОВА, Н.В. ЧЕБОТАРЕВА, Д.Н. КРУГЛОВ

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

97 The potential of multislice computed tomography in diagnosing coronary artery disease in heart transplant recipients: a literature review

Yu.V. Sapronova, T.A. Khalilulin, N.A. Rucheva, N.N. Koloskova, S.A. Sakhovsky, A.S. Tokar, B.L. Mironkov

110 Experience in managing primary graft dysfunction after heart transplantation

F.A. Gladkikh, A.V. Tsarkov, M.D. Nuzhdin, Yu.V. Malinovskiy, Yu.M. Marchenko

117 Assessment of blood hemolysis during optimization of the RotaFlow centrifugal pump impeller

A.P. Kuleshov, N.V. Grudinin, A.S. Buchnev, V.A. Elenkin, D.N. Shilkin, V.K. Bogdanov

125 Optimization of impeller design in the RotaFlow centrifugal pump

A.P. Kuleshov, N.V. Grudinin, A.S. Buchnev

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

134 Bibliometric analysis of research on the use of mesenchymal stem cells in acute and chronic liver diseases

M.Yu. Shagidulin, N.A. Onishchenko, A.I. Kostysheva, I.A. Lychagin, A.O. Nikolskaya, S.V. Gautier

146 Extracellular matrix biomimetics for pancreatic tissue engineering

A.S. Ponomareva, N.V. Baranova, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov

RENAL REPLACEMENT THERAPY

160 Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease patients on renal replacement therapy

Yu.V. Semenova, B.L. Mironkov, Ya.L. Poz, A.G. Stokov

173 Status and trends in chronic kidney disease and renal replacement therapy in the Russian Federation: 2024 Report. Annual monitoring by the Center for Excellence in Medical Care in Nephrology at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

S.V. Gautier, S.M. Khomyakov, O.M. Tsiurulnikova, N.V. Chebotareva, D.N. Kruglov

Имплантация туннельного центрального венозного катетера для гемодиализа. Хирургические аспекты: обзор литературы
Н.Л. Шахов, Р.Н. Трушкин, В.И. Вторенко, О.Н. Котенко, Н.Ф. Фролова, М.Ю. Богодаров, Е.С. Кудрявцева, Д.З. Тазетдинов, А.С. Киселев, А.А. Евдокимова

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

Оптимальный температурный режим для длительной транспортировки донорского сердца: экспериментальное исследование
А.В. Фомичев, А.В. Протопопов, М.О. Жульков, А.Г. Макаев, И.С. Зыков, А.Р. Таркова, К.Н. Калдар, М.Н. Муртазалиев, Я.М. Смирнов, А.Д. Лиманский, А.В. Гусева, Д.А. Сирота

Методика оценки эффективности консервации легких асистолического донора
Н.С. Буненков, И.А. Завьялов, А.Л. Акопов, А.А. Карпов, С.М. Минасян, А.А. Кутенков, С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, В.И. Пан, Д.Ю. Ивкин, М.М. Галагудза

C-реактивный белок как показатель воспаления и инфекции у доноров со смертью мозга
А.Л. Липницкий, А.В. Марочков

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Профилактика синдрома ишемии-реперфузии в ренальной хирургии с использованием фумарата натрия: результаты и перспективы
С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, А.Х. Бештоев, Е.А. Мальшев, Т.А. Лелявина

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ ВИКТОРА ИВАНОВИЧА СЕВАСТЬЯНОВА

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

204 Surgical aspects of tunneled central venous catheter implantation for hemodialysis: a literature review
N.L. Shakhov, R.N. Trushkin, V.I. Vtorenko, O.N. Kotenko, N.F. Frolova, M.Yu. Bogodarov, E.S. Kudryavtseva, D.Z. Tazetdinov, A.S. Kiselev, A.A. Evdokimova

ORGAN DONATION

216 Optimal temperature conditions for prolonged transport of donor hearts: an experimental study
A.V. Fomichev, A.V. Protopopov, M.O. Zhulkov, A.G. Makaev, I.S. Zykov, A.R. Tarkova, K.N. Kaldar, M.N. Murtazaliev, Ya.M. Smirnov, A.D. Limanskiy, A.V. Guseva, D.A. Sirota

225 Protocol for assessing the effectiveness of lung preservation solutions in donation after circulatory death donors
N.S. Bunenkov, I.A. Zavjalov, A.L. Akopov, A.A. Karpov, S.M. Minasyan, A.A. Kutenkov, S.V. Popov, R.G. Guseynov, V.I. Pan, D.Yu. Ivkin, M.M. Galagudza

232 C-reactive protein as an indicator of inflammation and infection in brain-dead organ donors
A.L. Lipnitski, A.V. Marochkov

EXPERIMENTAL RESEARCH

238 Sodium fumarate in the prevention of ischemia-reperfusion injury in renal surgery: outcomes and prospects
S.V. Popov, R.G. Huseynov, K.V. Sivak, A.H. Beshtoev, E.A. Malyshev, T.A. Lelyavina

CONGRATULATIONS ON THE ANNIVERSARY OF VIKTOR IVANOVICH SEVASTIANOV

INFORMATION

247 Instructions to authors

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

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЕЙ: ВКЛАД ОСНОВОПОЛОЖНИКОВ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ В ДЕЛО ВЕЛИКОЙ ПОБЕДЫ

2025 год ознаменован важной датой – 80-летием Победы в Великой Отечественной войне. Мы чтим подвиг героев, проявивших невероятную отвагу, истинный патриотизм, неувядающую стойкость и благородство духа. И сегодня мы отдаем дань памяти тем, кто, сохраняя жизни раненых, внес неоценимый вклад в дело Великой Победы, – врачам, отважно сражавшимся за жизнь и здоровье наших солдат, проявляя при этом беспримерное мужество и самоотверженность. Среди них – основоположники отечественной трансплантологии В.П. Демихов и Б.В. Петровский. В рамках VII Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов» (с международным участием) состоится торжественная акция «Памяти учителей», посвященная их вкладу в дело Великой Победы.

Владимир Петрович Демихов (1916–1998 гг.) окончил университет с красным дипломом в августе 1940 года и сразу же был призван в армию. В июле 1941 года В.П. Демихов в звании младшего лейтенанта получил назначение на должность лаборанта в 57-ю патологоанатомическую лабораторию 30-й армии, а затем служил в 11-й гвардейской армии. В августе 1945 года, с окончанием боевых действий в Европе, его перевели на Дальний Восток. В.П. Демихов дошел до Берлина, был в Маньчжурии.

Вскоре после демобилизации Владимир Петрович сделал первую в мире трансплантацию сердечно-легочного комплекса собаке. Следующими этапами стали пересадка в грудную клетку собаки изолированных сердца и легкого, а затем пересадка печени собаке. Первым в мире он разработал и по своей методике провел на собаке маммарно-коронарное шунтирование; собака (по кличке Дамка) жила семь лет.

В.П. Демихов был удостоен ордена Отечественной войны II степени и нескольких медалей, в том числе «За боевые заслуги», «За отвагу», «За победу над Японией», за научные достижения награжден Государственной премией (1988 г.), премией Правительства Российской Федерации (1997 г.), орденом «За заслуги перед Отечеством»

IN MEMORY OF TEACHERS: HONORING THE FOUNDERS OF RUSSIAN TRANSPLANTOLOGY AND THEIR EXTRAORDINARY CONTRIBUTIONS TO THE GREAT VICTORY

The year 2025 marks a significant milestone, the 80th anniversary of the Victory in the Great Patriotic War. On this solemn occasion, we honor the heroes whose incredible courage, true patriotism, extraordinary fortitude, and nobility of spirit secured our freedom.

Equally deserving of tribute are the military doctors and medical personnel who, through their skill, unparalleled bravery and selflessness, saved the lives of countless wounded soldiers, making an invaluable contribution to the Great Victory. Among these outstanding physicians were the founders of Russian transplantology, Vladimir Demikhov and Boris Petrovsky.

As part of the 7th Russian National Congress themed «Transplantation and Organ Donation» (with international participation), a commemorative event titled

«In Memory of Teachers» will be held to honor their legacy and extraordinary contributions to the Great Victory.

Vladimir Demikhov graduated from university with honors in August 1940 and was immediately drafted into the army. By July 1941, holding the rank of second lieutenant, he was assigned as a laboratory assistant in the 57th Pathological Anatomy Laboratory of the 30th Army, later serving in the 11th Guards Army. He participated in the Great Patriotic War, reaching Berlin. He was later transferred to the Far East, where he served in Manchuria.

Shortly after demobilization, Vladimir Demikhov achieved a historic breakthrough in experimental surgery, performing the world's first heart–lung transplant on a dog. He then successfully completed a series of pioneering operations, including the transplantation of an isolated heart and lung into a dog's chest and a liver transplant. Demikhov was also the first in the world to develop and perform a mammary-coronary bypass procedure in a dog. His dog, worldwide known as «Dog Damka», lived for 7 years after this operation.

Vladimir Demikhov was a decorated veteran of the Great Patriotic War, honored with the Order of the Patriotic War, 2nd Class, as well as the medals «For Military Merit», «For Courage», and «For Victory over Japan». His pioneering contributions to experimental and clinical transplantology earned him prestigious civilian recognition, including the USSR State Prize (1988), the State Prize of the Russian Federation (1997), and the Order «For Merit to the Fatherland», 3rd Class.



III степени. Памятник В.П. Демихову установлен в здании НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова.

Борис Васильевич Петровский (1908–2004 гг.) был призван на службу в армию в 1939 году в качестве ведущего хирурга и заместителя начальника полевого госпиталя. В 1941–1944 годах военврач Б.В. Петровский – ведущий хирург эвакогоспиталей в действующей армии. Во время тяжелых сражений на подступах к Москве, на Волоколамском направлении, Борис Васильевич спас жизнь многим десяткам тяжелораненых, проявив высокоэффективные образцы работы, отдавая свою кровь для переливания раненым в случае необходимости. За время войны Б.В. Петровский провел более 800 операций, в том числе при ранениях подключичной и сонной артерий, артерии позвоночника, гнойных перикардитах, абсцессах и др., награжден боевыми орденами и медалями – орденом Красной Звезды, двумя орденами Отечественной войны II степени и др. Впоследствии свой бесценный опыт военных лет он отразил в 19-м томе многотомного научного труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Докторская диссертация Б.В. Петровского была издана в виде монографии «Хирургическое лечение ранений сосудов» (1949 г.).

Много лет Борис Васильевич возглавлял Всесоюзный НИИ клинической и экспериментальной хирургии Минздрава РСФСР (ныне Российский национальный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАН); возглавлял Министерство здравоохранения СССР (1965–1980 гг.); осуществил в 1965 году первую в Советском Союзе успешную трансплантацию почки.

Б.В. Петровский был удостоен звания Героя Социалистического Труда (1968), Ленинской премии (1960), Государственной премии СССР (1971), орденов Ленина (1961, 1965, 1968, 1978), «За заслуги перед Отечеством» II степени (1998), Святого Андрея Первозванного (2003) и других орденов и медалей.

Врачи, фельдшеры, медицинские сестры и санитары внесли неоценимый вклад в общую победу над фашизмом, делая все возможное и невозможное для спасения раненых и больных. Более 22 млн человек прошли через госпитали в 1941–1945 годах. Всего на фронтах и в тыловых госпиталях трудились свыше 200 тыс. врачей, 500 тыс. человек среднего медперсонала. Бесценный опыт, приобретенный в годы войны медицинским персоналом, и сегодня дает свои плоды: современная хирургия в существенной степени базируется на этом опыте. Вечная память и слава героям, подарившим нам мир и свободу, а также возможность жить, трудиться, любить и беречь свою Родину.

С уважением,
главный редактор журнала
«Вестник трансплантологии
и искусственных органов»
академик РАН С.В. Готье



In recognition of his extraordinary legacy, a monument to Vladimir Petrovich Demikhov now stands at the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, serving as a lasting tribute to this organ transplantation pioneer.

Boris Petrovsky (1908–2004) was drafted into the army in 1939 as a leading surgeon and deputy head of a field hospital. From 1941 to 1944, he served as chief surgeon of evacuation hospitals in the active army. During the fierce battles of Moscow, particularly in the Volokolamsk direction, he saved the lives of dozens of severely wounded soldiers. His dedication went beyond duty – he not only demonstrated highly effective surgical techniques but also personally donated blood for transfusions when necessary.

Over the course of the war, Boris performed more than 800 operations, including procedures for injuries to the subclavian and carotid arteries, spinal arteries, purulent pericarditis, abscesses, and others. For his valor and outstanding medical service, he was awarded combat orders and medals, including the Order of the Red Star and two Orders of the Patriotic War, 2nd Class.

His invaluable wartime experience was later documented in the 19th volume of the multi-volume scientific work «The Experience of Soviet Medicine During the Great Patriotic War of 1941–1945». This later formed the basis of his doctoral dissertation, published as a monograph entitled «Surgical Treatment of Vascular Injuries» (1949).

For many years, Boris Petrovsky headed the All-Union Research Institute of Clinical and Experimental Surgery, which is now the Petrovsky National Research Centre of Surgery. He served as the USSR Minister of Health from 1965 to 1980. In 1965, he performed the first successful kidney transplant in the Soviet Union.

Boris Vasilyevich Petrovsky's outstanding contributions were recognized with numerous high state awards, including the title of Hero of Socialist Labor (1968), the Lenin Prize (1960), the USSR State Prize (1971), four Orders of Lenin (1961, 1965, 1968, 1978), the Order of Merit for the Fatherland, 2nd Class (1998), and the Order of St. Andrew the Apostle the First Called (2003), along with many other orders and medals.

Doctors, paramedics, nurses, and orderlies made an immeasurable contribution to the overall victory over fascism, performing incredible feats of courage and compassion as they fought for the lives of the wounded and sick. Between 1941 and 1945, more than 22 million people passed through hospitals, where over 200,000 doctors and 500,000 medical staff served tirelessly on the front lines and in rear hospitals. The invaluable experience gained by these wartime medical personnel continues to influence modern medicine, as many principles of contemporary surgery and emergency care are rooted in the lessons of that era.

Eternal memory and glory to the heroes who gave us peace and freedom – and with it, the priceless opportunity to live, work, love, and defend our Motherland.

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-8-32

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2024 ГОДУ

XVII сообщение регистра Российского трансплантологического общества

С.В. Готье^{1, 2}, С.М. Хомяков^{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

Цель: провести мониторинг состояния и тенденций в развитии донорства и трансплантации органов в РФ по данным 2024 г. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование руководителей центров трансплантации. Контроль данных осуществлялся по информационной системе учета Минздрава России. Выполнен сравнительный анализ полученных данных в динамике лет, между отдельными субъектами РФ, между центрами трансплантации. **Результаты.** По данным регистра, в 2024 г. в РФ функционировали 49 программ трансплантации почки, 38 – печени и 21 – сердца. Уровень донорской активности в 2024 г. составил 6,7 на 1 млн населения, при этом доля мультиорганных изъятий составила 78,5%, среднее число органов, полученных от одного эффективного донора – 3,0. В 2024 г. в РФ было выполнено 3307 трансплантаций органов, в том числе 1943 пересадки почки, 894 – печени, 426 – сердца. В 2024 г. число трансплантаций органов в РФ увеличилось на 8,2% по сравнению с 2023 г. В Москве уровень донорства составил 31,6 на 1 млн населения. На территории Москвы и Московской области функционировали 12 центров трансплантации, которые выполнили 54,0% от всех трансплантаций почки и 67,3% от всех экстраренальных трансплантаций. Число пациентов с трансплантированными органами в РФ превышает 155,1 на 1 млн населения. **Заключение.** В РФ продолжается расширение географии центров трансплантации, в 2024 г. было открыто 3 новых программы трансплантации. За прошедший год в стране увеличилось число эффективных доноров и трансплантаций органов. Ресурсный потенциал медицинских организаций не исчерпан для дальнейшего увеличения числа трансплантаций органов. Москва – локомотив отечественной трансплантологии. В НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова и его филиале выполняется 27,1% от общего числа трансплантаций органов в стране. Из успешных региональных программ следует отметить Республику Татарстан, Кемеровскую область – Кузбасс, Санкт-Петербург и Ленинградскую область, Новосибирскую область и Красноярский край. В РФ обеспечивается приоритет оказания трансплантационной помощи детям.

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

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

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

ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2024

17th Report from the Registry of the Russian Transplant Society

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

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to assess the current status and development trends in organ donation and transplantation in the Russian Federation based on data from the year 2024. **Materials and methods.** A survey was conducted among transplant center directors. The Russian Ministry of Health's information accounting system was used for data verification. Comparative analysis was carried out to evaluate trends over time, differences across regions of the Russian Federation, and variations among transplant centers. **Results.** Based on data retrieved from the National Registry in 2024, there were 49 kidney transplant programs, 38 liver transplant programs, and 21 heart transplant programs operating in the Russian Federation. The donor activity rate was 6.7 per million population (p.m.p.). Multi-organ procurement accounted for 78.5% of cases, with an average of 3.0 organs retrieved per effective donor. A total of 3,307 organ transplants were performed in 2024, including 1,943 kidney transplants, 894 liver transplants, and 426 heart transplants. This represents an 8.2% increase in organ transplants compared to 2023. In Moscow, organ donation activity reached 31.6 p.m.p. A total of 12 transplant centers operated in Moscow and Moscow Oblast, collectively performing 54.0% of all kidney transplants and 67.3% of all extrarenal transplants nationwide. The number of patients living with transplanted organs in the Russian Federation exceeds 155.1 p.m.p. **Conclusion.** The network of transplant centers in the Russian Federation continues to expand, with three new transplant programs launched in 2024. Over the past year, both the number of effective donors and the volume of organ transplants have increased. The resource potential of medical institutions has not yet been fully utilized, allowing for further growth in transplant activity. Moscow remains the central driver of transplant medicine in Russia. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs and its branch account for 27.1% of all organ transplants performed nationally. Successful regional transplant programs are also underway in the Republic of Tatarstan, Kemerovo Oblast (Kuzbass), St. Petersburg and Leningrad Oblast, Novosibirsk Oblast, and Krasnoyarsk Krai. Notably, the Russian Federation places a strong priority on providing pediatric transplant care.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мониторинг состояния и тенденций развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2024 гг. [1–15].

С 2016 г. регистр используется в качестве инструмента контроля качества и полноты сбора данных в информационной системе учета донорских органов и тканей человека, доноров и реципиентов, действующей в соответствии с приказом Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н.

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

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

С 2024 г. работа с трансплантационным регистром координируется с ежегодным мониторингом по профилю «нефрология» Центра совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «нефрология» ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России.

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

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

ЦЕНТРЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

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

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

В 2024 году трансплантация почки осуществлялась в 49 центрах, трансплантация печени – в 38, трансплантация сердца – в 21, трансплантация поджелудочной железы – в 3, трансплантация легких – в 3.

В 2024 году различные трансплантационные вмешательства выполнялись в 61 медицинской организации; из них:

- 20 – это учреждения федерального подчинения, включая 14 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 учреждения Федерального медико-биологического агентства, 1 учреждение Министерства обороны России;
- 41 – это учреждения субъектов РФ.

На новых территориях РФ в 2024 г. функционировал один центр трансплантации в Донецкой Народной Республике на базе ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Ка-

линина», г. Донецк, за прошедший год в нем было сделано 2 трансплантации почки от прижизненного родственного донора.

В 2024 году в России было выполнено 3307 трансплантаций органов, из них 281 пересадка органов детям (табл. 1 и 2). Число трансплантаций органов в РФ по сравнению с 2023 годом увеличилось на 8,2% (+250).

Таблица 1
Донорство и трансплантация органов в РФ в 2024 году

Summary of organ donation and transplantation in the Russian Federation, 2024

Показатель	Количество, ед.
Донорство органов	
Всего доноров органов	1365
Посмертные доноры	975
Живые (родственные) доноры	390
Трансплантация органов	
Всего пересажено органов	3307
несовершеннолетним	281
Почка,	1943
в т. ч. от посмертного донора	1720
от живого донора	223
несовершеннолетним	124
Печень,	894
в т. ч. от посмертного донора	727
от живого донора	167
несовершеннолетним	132
Сердце	424
несовершеннолетним	25
Комплекс «сердце–легкие»	2
Легкие	33
Поджелудочная железа	10
Тонкая кишка	1

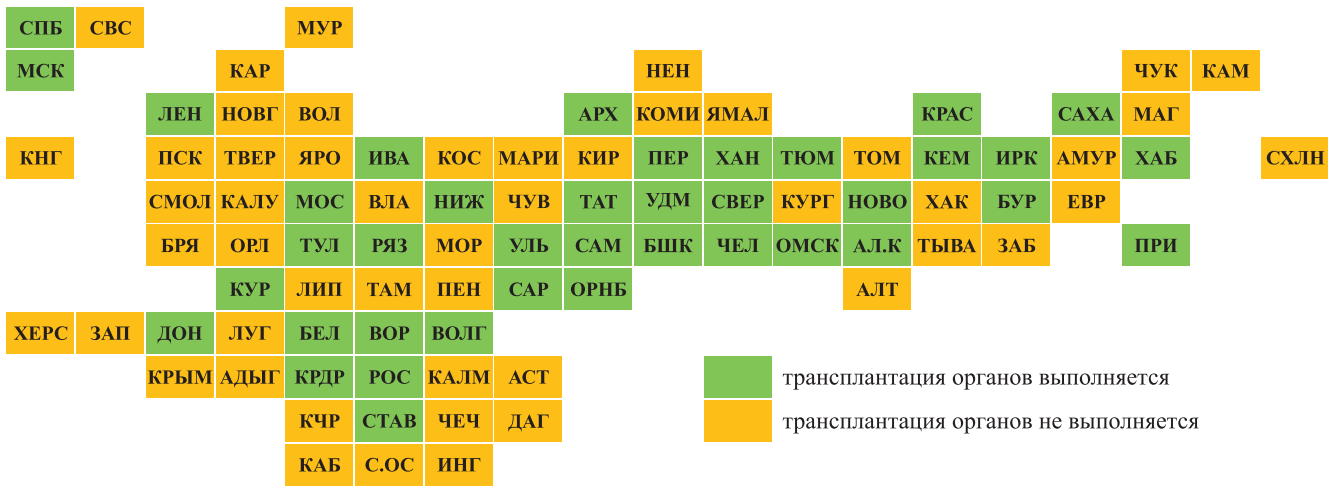


Рис. 1. География центров трансплантации органов в РФ в 2024 году
Fig. 1. Geographic spread of organ transplant centers in the Russian Federation in 2024

Таблица 2

Трансплантационная активность РФ в 2024 году
Transplant activity in the Russian Federation, 2024

№	Федеральный округ	Субъект РФ	Медицинская организация	Всего	Почка (всего)	Почка трупная	Почка родственная	Печень (всего)	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце-легкие»	Тонкая кишка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1.1	ЦФО	Москва	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ	794	303	197	106	187	83	104	277	5	20	2	0
1.2	ПФО	Волгоградская обл.	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ	101	70	49	21	14	14	0	17	0	0	0	0
2	ЦФО	Москва	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ	82	82	77	5	0	0	0	0	0	0	0	0
3	ЦФО	Москва	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ	31	30	26	4	1	0	1	0	0	0	0	0
4	ЦФО	Москва	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»	25	15	6	9	10	0	10	0	0	0	0	0
5	ЦФО	Москва	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России	55	16	10	6	39	14	25	0	0	0	0	0
6	ЦФО	Москва	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
7	ЦФО	Москва	ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ	20	20	13	7	0	0	0	0	0	0	0	0
	ЦФО	Москва	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России	2	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8	ЦФО	Москва	ГБУЗ «Московский много-профильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ»	224	147	147	0	68	68	0	9	0	0	0	0
9	ЦФО	Москва	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»	419	265	265	0	135	133	2	4	3	11	0	1
10	ЦФО	Москва	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»	100	19	19	0	81	81	0	0	0	0	0	0
11	ЦФО	Москва	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»	90	60	60	0	30	30	0	0	0	0	0	0
12	ЦФО	Московская обл.	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (КБ № 119)	22	22	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	ЦФО	Белгородская обл.	ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»	12	8	8	0	3	3	0	1	0	0	0	0
14	ЦФО	Воронежская обл.	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»	9	8	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0
15	ЦФО	Тульская обл.	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	ЦФО	Рязанская обл.	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница»	18	16	16	0	2	2	0	0	0	0	0	0
17	СЗФО	Санкт-Петербург	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ	22	0	0	0	22	22	0	0	0	0	0	0
18	СЗФО	Санкт-Петербург	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ	38	0	0	0	0	0	0	38	0	0	0	0
19	СЗФО	Санкт-Петербург	ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ	25	14	12	2	11	11	0	0	0	0	0	0
20	СЗФО	Санкт-Петербург	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»	80	60	60	0	20	20	0	0	0	0	0	0
21	СЗФО	Санкт-Петербург	СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»	33	33	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	СЗФО	Санкт-Петербург	СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»	36	36	35	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
23	СЗФО	Санкт-Петербург	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»	16	0	0	0	16	16	0	0	0	0	0	0
24	СЗФО	Санкт-Петербург	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»	37	35	35	0	2	2	0	0	0	0	0	0
25	СЗФО	Архангельская обл.	ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловевич»	8	6	6	0	2	2	0	0	0	0	0	0
26	ЮФО	Краснодарский край	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ КК	24	14	14	0	8	6	2	0	0	2	0	0
27	ЮФО	Волгоградская обл.	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр»	4	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
28	ЮФО	Ростовская обл.	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»	66	40	40	0	20	20	0	4	2	0	0	0
29	СКФО	Ставропольский край	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»	17	13	13	0	4	4	0	0	0	0	0	0
30	ПФО	Самарская обл.	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ	61	55	53	2	5	5	0	1	0	0	0	0
31	ПФО	Саратовская обл.	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ	6	6	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0
32	ПФО	Саратовская обл.	ГУЗ «Областная клиническая больница»	8	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	ПФО	Нижегородская обл.	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России	30	19	14	5	11	9	2	0	0	0	0	0
34	ПФО	Нижегородская обл.	ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королёва»	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
35	ПФО	Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»	155	99	98	1	56	56	0	0	0	0	0	0
36	ПФО	Республика Татарстан	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»	17	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0
37	ПФО	Республика Татарстан	ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ»	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	ПФО	Республика Татарстан	ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи»	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0
39	ПФО	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»	45	38	38	0	7	7	0	0	0	0	0	0
40	ПФО	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер»	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
41	ПФО	Пермский край	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова» МЗ РФ	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
42	ПФО	Пермский край	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»	8	8	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
43	ПФО	Оренбургская обл.	ГБУЗ «Оренбургский областной клинический центр хирургии и травматологии»	35	35	20	15	0	0	0	0	0	0	0	0
44	УФО	Свердловская обл.	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»	49	33	33	0	13	13	0	3	0	0	0	0
45	УФО	Челябинская обл.	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»	37	24	24	0	10	10	0	3	0	0	0	0
46	УФО	Тюменская обл.	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»	35	29	29	0	3	3	0	3	0	0	0	0
47	УФО	ХМАО – Югра	БУ «Окружная клиническая больница»	20	14	11	3	6	6	0	0	0	0	0	0
48	СФО	Новосибирская обл.	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
49	СФО	Новосибирская обл.	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»	89	42	33	9	47	29	18	0	0	0	0	0
50	СФО	Кемеровская обл. – Кузбасс	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
51	СФО	Кемеровская обл. – Кузбасс	ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»	82	71	68	3	11	11	0	0	0	0	0	0
52	СФО	Кемеровская обл. – Кузбасс	Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша»	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
53	СФО	Иркутская обл.	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»	53	32	31	1	21	19	2	0	0	0	0	0
54	СФО	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница»	14	14	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	СФО	Красноярский край	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России»	18	17	11	6	1	1	0	0	0	0	0	0
56	СФО	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница»	50	26	26	0	14	14	0	10	0	0	0	0
57	ДФО	Республика Саха – Якутия	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»	4	2	2	0	2	1	1	0	0	0	0	0
58	ДФО	Республика Бурятия	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»	6	6	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
59	ДФО	Приморский край	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1»	20	14	14	0	6	6	0	0	0	0	0	0
60	ДФО	Хабаровский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1»	14	11	9	2	3	3	0	0	0	0	0	0
Итого				3307	1943	1720	223	894	727	167	424	10	33	2	1

В 2024 г. ежемесячно выполнялось от 131 (в январе) до 397 (в ноябре) трансплантаций органов (в среднем по 276), рис. 2.

В прошедшем году выполнялось от 78 до 224 трансплантаций почек в месяц, 35–104 трансплантаций печени; 18–48 трансплантаций сердца.

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в 2024 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по

профилю «трансплантация», было выполнено 3069 (92,8%) трансплантаций органов (в 2023 г. – 2683, 87,8%), рис. 3. Еще 238 (7,2%) пересадок органов было выполнено за счет средств субъектов РФ и федерального бюджета (в 2023 г. – 374, 12,2%).

Таким образом, увеличение числа трансплантаций органов в 2024 году стало возможным в том числе благодаря адекватному увеличению финансирования из системы обязательного медицинского страхования для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация».

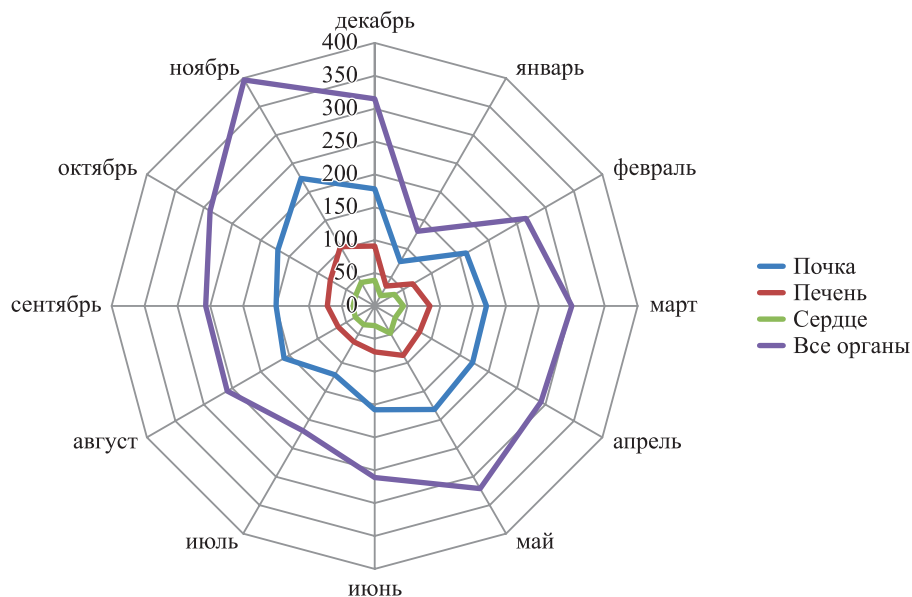


Рис. 2. Число трансплантаций органов по месяцам в 2024 году

Fig. 2. Monthly distribution of organ transplants in the Russian Federation, 2024

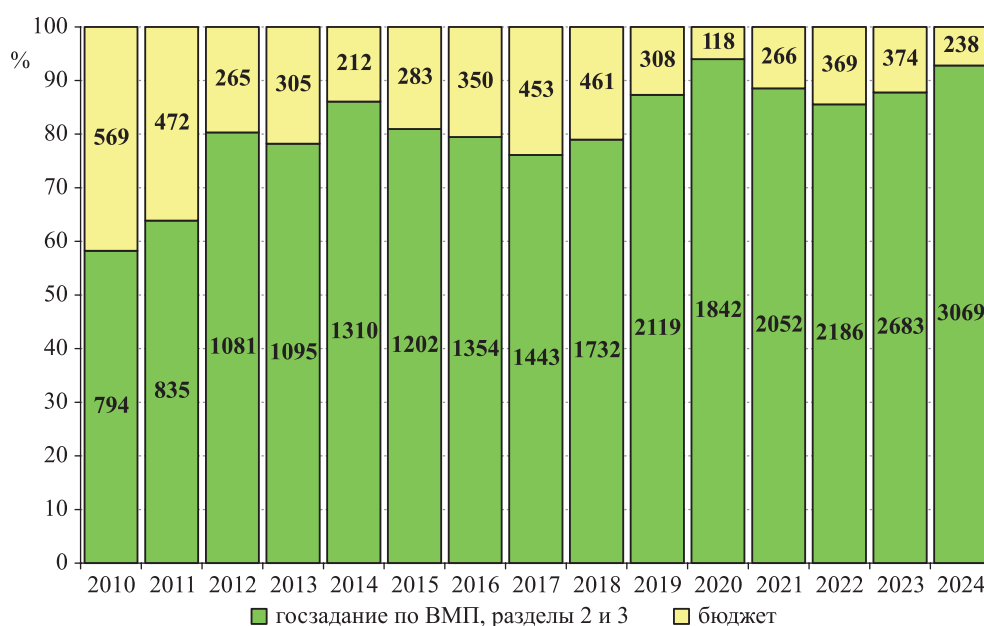


Рис. 3. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2024 г.

Fig. 3. Funding for organ transplantation in the Russian Federation, 2010–2024

С 2010 г., когда в регистр был включен данный показатель, число трансплантаций органов, выполняемых за счет средств высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», увеличилось в 3,9 раза, при этом доля трансплантаций органов, выполненных за счет указанных средств, возросла на 34,5%.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» на 2024 год утверждены Постановлением Правительства РФ от 28 декабря 2023 г. № 2353.

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

В 2024 году донорские программы осуществлялись в 33 субъектах РФ.

Число эффективных посмертных доноров в 2024 г. составило 975, или 6,7 на 1 млн населения (табл. 3). Число эффективных посмертных доноров в РФ по сравнению с 2023 годом увеличилось на 6,3% (+58).

Возрастные группы эффективных посмертных доноров органов представлены на рис. 4. Доля доноров-мужчин была 61,7%, доноров-женщин – 38,3%.

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (101,7 млн), составила 9,6 на 1 млн населения (табл. 4, 5).

Таблица 3

Показатели, связанные с посмертным донорством органов в регионах РФ в 2024 г.

Key indicators of deceased organ donation activity in the Russian Federation, 2024

№ пп.	Федеральный округ	Субъект РФ	Медицинская организация	Население (млн.)	Число активных донорских баз	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)		в т. ч. с диагнозом «смерть мозга» (абс., %)		в т. ч. мультиорганные доноры (абс., %)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	ЦФО	Москва	ГБУЗ «Московский многопрофиль- ный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ»	13,3	20	420	31,6	397	94,5	364	86,7
2	ЦФО	Московская обл.	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клини- ческий институт им. М.Ф. Влади- мирского»	8,8	16	35	4,0	35	100,0	33	94,3
3	ЦФО	Белгородская обл.	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»	1,5	1	4	2,7	4	100,0	3	75,0
4	ЦФО	Воронежская обл.	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»	2,3	4	6	2,6	6	100,0	2	33,3
5	ЦФО	Тульская обл.	ГУЗ ТО «Тульская областная клини- ческая больница»	1,5	1	3	2,0	3	100,0	3	100,0
6	ЦФО	Рязанская обл.	ГБУ РО «Рязанская областная кли- ническая больница»	1,1	1	12	10,9	12	100,0	8	66,7
7	СЗФО	Санкт-Петербург	ГБУ «Санкт-Петербургский научно- исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»	5,6	9	71	12,7	71	100,0	67	94,4
8	СЗФО	Ленинградская обл.	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»	2,1	1	21	10,0	21	100,0	18	85,7
9	СЗФО	Архангельская обл.	ГБУЗ Архангельской области «Пер- вая ГКБ им. Е.Е. Волосевич»	0,9	2	8	8,9	8	100,0	6	75,0
10	ЮФО	Краснодарский край	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Оча- повского» МЗ КК	5,8	1	7	1,2	7	100,0	5	71,4
11	ЮФО	Волгоградская обл.	Филиал ФГБУ «Национальный ме- дицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ в г. Волжский	2,4	4	16	6,7	16	100,0	14	87,5

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
12	ЮФО	Ростовская обл.	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»	4,1	1	28	6,8	28	100,0	20	71,4
13	СКФО	Ставропольский край	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»	2,9	1	10	3,4	10	100,0	7	70,0
14	ПФО	Самарская обл.	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ	3,1	4	30	9,7	27	90,0	5	16,7
15	ПФО	Саратовская обл.	ГУЗ «Областная клиническая больница»	2,4	1	7	2,9	6	85,7	6	85,7
16	ПФО	Нижегородская обл.	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России»	3,0	4	8	2,7	8	100,0	7	87,5
17	ПФО	Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»	4,0	4	59	14,8	58	98,3	54	91,5
18	ПФО	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»	4,0	6	19	4,8	19	100,0	8	42,1
19	ПФО	Оренбургская обл.	ГАУЗ «Оренбургский областной клинический центр хирургии и травматологии»	1,8	3	10	5,6	10	100,0	10	100,0
20	ПФО	Пермский край	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»	2,5	2	3	1,2	3	100,0	3	100,0
21	УФО	Свердловская обл.	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»	4,2	5	19	4,5	19	100,0	15	78,9
22	УФО	Челябинская обл.	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»	3,4	1	16	4,7	16	100,0	11	68,8
23	УФО	Тюменская обл.	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»	1,6	3	17	10,6	14	82,4	5	29,4
24	УФО	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница»	1,8	3	6	3,3	6	100,0	6	100,0
25	СФО	Новосибирская обл.	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»	2,8	10	28	10,0	27	96,4	22	78,6
26	СФО	Кемеровская обл. – Кузбасс	ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»	2,5	11	37	14,8	24	64,9	16	43,2
27	СФО	Иркутская обл.	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»	2,3	3	20	8,7	20	100,0	18	90,0
28	СФО	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница»	2,1	1	7	3,3	7	100,0	1	14,3
29	СФО	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница»	2,8	4	21	7,5	21	100,0	15	71,4
30	ДФО	Приморский край	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1»	1,8	1	10	5,6	10	100,0	3	30,0
31	ДФО	Хабаровский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева»	1,3	2	7	5,4	7	100,0	2	28,6
32	ДФО	Республика Саха – Якутия	ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»	1,0	1	2	2,0	2	100,0	1	50,0
33	ДФО	Республика Бурятия	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»	1,0	1	1	1,0	1	100,0	0	0,0
34	–	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России	-	1	2	–	2	100,0	2	100,0
35	–	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России»	-	2	5	–	5	100,0	5	100,0
			Всего	146,0	135	975	6,7	930	95,4	765	78,5

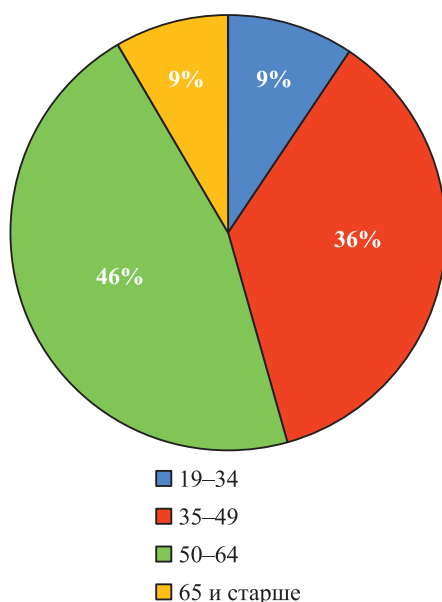


Рис. 4. Возрастные группы эффективных посмертных доноров органов в 2024 году

Fig. 4. Age distribution of effective organ donors in the Russian Federation, 2024

Наиболее высокое значение показателя донорской активности было достигнуто в Москве – 31,6 на 1 млн населения (в 2023 г. – 29,1). В Республике Татарстан и Кемеровской области – Кузбассе показатель донорской активности составил 14,8 эффективных донора на 1 млн населения. Еще в 5 субъектах РФ, а именно в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, Рязанской, Тюменской, Новосибирской областях показатель донорской активности был выше 10,0 на 1 млн населения.

В 2024 г. увеличение донорской активности наблюдалось в 20 субъектах РФ, наиболее динамичный рост показала Москва (+39 эффективных доноров).

Снижение донорской активности отмечалось в 11 субъектах РФ, в том числе снижение на 25% и более в Краснодарском крае, Пермском крае, Тульской области. Однако с учетом стабильно низкой донорской активности в указанных регионах снижение в 2024 г. не оказало влияния на значение данного показателя в целом по РФ.

Таблица 4

Рейтинг регионов по донорской активности в 2024 году Regional ranking by donor activity in 2024

№ пп	Субъект РФ	Насе- ление в 2024 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения	
			2024 г.	2023 г.
1	Москва	13,3	31,6	29,1
2	Республика Татарстан	4,0	14,8	17,0
3	Кемеровская обл. – Кузбасс	2,5	14,8	13,5
4	Санкт-Петербург	5,6	12,7	11,1
5	Рязанская обл.	1,1	10,9	8,2
6	Тюменская обл.	1,6	10,6	10,6
7	Новосибирская обл.	2,8	10,0	9,6
8	Ленинградская обл.	2,1	10,0	9,0
9	Самарская обл.	3,1	9,7	8,7
10	Архангельская обл.	0,9	8,9	3,0
11	Иркутская обл.	2,3	8,7	11,3
12	Красноярский край*	2,8	7,5	4,6
13	Ростовская обл.	4,1	6,8	5,7
14	Волгоградская обл.	2,4	6,7	6,0
15	Оренбургская обл.	1,8	5,6	6,1
16	Приморский край	1,8	5,6	3,9
17	Хабаровский край	1,3	5,4	5,4
18	Республика Башкортостан	4,0	4,8	4,9

№ пп	Субъект РФ	Насе- ление в 2024 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения	
			2024 г.	2023 г.
19	Челябинская обл.	3,4	4,7	3,8
20	Свердловская обл.	4,2	4,5	4,3
21	Московская обл.	8,8	4,0	4,9
22	Ставропольский край	2,9	3,4	0,7
23	Алтайский край	2,1	3,3	4,3
24	ХМАО – Югра	1,8	3,3	2,9
25	Саратовская обл.	2,4	2,9	3,8
26	Нижегородская обл.	3,0	2,7	2,9
27	Белгородская обл.	1,5	2,7	2,0
28	Воронежская обл.	2,3	2,6	1,7
29	Тульская обл.	1,5	2,0	3,3
30	Республика Саха – Якутия	1,0	2,0	–
31	Краснодарский край	5,8	1,2	2,2
32	Пермский край	2,5	1,2	1,2
33	Республика Бурятия	1,0	1,0	–
Россия (85 субъектов РФ)		146,0	6,7	6,3
Россия (33 субъекта РФ)		101,7	9,6	

* – Без учета донорской программы ФСКНЦ ФМБА, Красноярск.

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

Таблица 5

Динамика числа посмертных доноров органов в период 2006–2024 гг.

Number of deceased (effective) organ donors from 2006 to 2024

№ пп	Регистр	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023		2024	
		Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	125	+14	151	+26	142	-9	183	+41	195	+12	218	+23	277	+59	263	-14	298	+35	332	+34	381	+49	420	+39	
2	Московская обл.	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	56	-5	51	-5	44	-7	39	-5	75	+36	68	-7	41	-27	21	-20	36	+15	30	-6	42	+12	35	-7	
3	Белгородская обл.		2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	3	-3	1	-2	2	+1	5	+3	4	-1	4	0	4	0	4	0	2	-2	2	0	5	+3	3	-2	4	+1	
4	Воронежская обл.	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	6	0	5	-1	7	+2	4	-3	1	-3	8	+7	8	0	4	-4	3	-1	3	0	4	+1	6	+2	
5	Тульская обл.																										2	+2	3	+1	4	+1	3	-1	5	+2	3	-2	
6	Рязанская обл.																								2	+2	13	+11	6	-7	11	+5	7	-4	9	+2	12	+3	
7	Ивановская обл.																														1	+1	0	-1	2	+2	0	-2	
8	Краснодарский край						3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	41	-1	23	-18	25	+2	24	-1	19	-5	20	+1	23	+3	13	-10	13	0	17	+4	13	-4	7	-6	
9	Волгоградская обл.	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	15	-2	18	+3	8	-10	8	0	9	+1	9	0	10	+1	10	0	10	0	8	-2	15	+7	16	+1	
10	Ростовская обл.																		1	+1	7	+6	13	+6	19	+6	21	+2	18	-3	21	+3	21	0	24	+3	28	+4	
11	Ставропольский край																								2	+2	3	+1	13	+10	5	-8	3	-2	2	-1	10	+8	
12	Санкт-Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	22	-12	13	-9	23	+10	31	+8	29	-2	31	+2	34	+3	53	+19	25	-28	25	0	43	+18	62	+19	71	+9	
13	Ленинградская обл.	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	10	0	10	0	9	-1	7	-2	12	+5	11	-1	15	+4	7	-8	11	+4	12	+1	17	+5	18	+1	21	+3	
14	Архангельская обл.																								5	+5	5	0	1	-4	1	0	3	+2	3	0	8	+5	
15	Новосибирская обл.	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	17	-3	11	-6	14	+3	9	-5	14	+5	17	+3	23	+6	15	-8	15	0	19	+4	27	+8	28	+1	
16	Кемеровская обл.	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	26	+14	26	0	31	+5	28	-3	34	+6	22	-12	30	+8	40	+10	27	-13	28	+1	41	+13	35	-6	37	+2	
17	Иркутская обл.				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1	2	-1	7	+5	16	+9	16	0	8	-8	15	+7	26	+11	20	-6	
18	Омская обл.	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	11	-3	14	+3	16	+2	11	-5	4	-7	4	0	3	-1	2	-1	2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	

Окончание табл. 5

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
19		Алтайский край														3	+3	5	+2	4	-1	4	0	8	+4	8	0	8	0	9	+1	7	-2	10	+3	9	-1	7	-2
20		Красноярский край																3	+3	6	+3	18	+12	27	+9	16	прим.	13	-3	10	-3	12	+2	10	-2	13	+3	21	+8
21		Свердловская обл.	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	18	+4	23	+5	18	-5	15	-3	22	+7	24	+2	24	0	6	-18	14	+8	10	-4	18	+8	19	+1
22		Челябинская обл.								6	+6	2	-4	7	+5	6	-1	10	+4	9	-1	11	+2	8	-3	4	-4	4	0	3	-1	3	0	9	+6	13	+4	16	+3
23		Томская обл.																					4	+4	13	+9	13	0	5	-8	8	+3	16	+8	17	+1	17	0	
24		ХМАО – Югра																					3	+3	4	+1	5	+1	3	-2	2	-1	3	+1	5	+2	6	+1	
25		Самарская обл.	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	21	+2	20	-1	18	-2	26	+8	28	+2	23	-5	25	+2	24	-1	24	0	23	-1	27	+4	30	+3
26		Саратовская обл.														4	+4	7	+3	7	0	7	0	7	0	8	+1	10	+2	0	-10	6	+6	7	+1	9	+2	7	-2
27		Нижегородская обл.					7	+7		11	+4	12	+1	10	-2	8	-2	12	+4	10	-2	11	+1	10	-1	12	+2	12	0	5	-7	7	+2	7	0	9	+2	8	-1
28		Республика Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3	3	+2	4	+1	15	+11	21	+6	35	+14	52	+17	68	+16	59	-9
29		Республика Башкортостан								2	+2	7	+5	14	+7	18	+4	19	+1	14	+5	20	+6	22	+2	20	-2	24	+4	18	-6	21	+3	20	-1	20	0	19	-1
30		Оренбургская обл.																	3	+3	8	+5	9	+1	8	-1	11	+3	1	-10	4	+3	5	+1	11	+6	10	-1	
31		Республика Саха (Якутия)																			2	+2	4	+2	4	0	3	-1	0	-3	0	0	1	+1	0	-1	2	+2	
32		Приморский край																														3	+3	7	+4	7	0	10	+3
33		Пермский край																																1	+1	3	+2	3	0
34		Хабаровский край																																	7	+7	7	0	0
35		Республика Бурятия																																				1	+1
36		ФМБА, Москва														6	+6	11	+5	14	+3	16	+2	9	-7	5	-4	1	-4	1	0	3	+2	2	-1	1	-1	2	+1
37		ФМБА, Красноярск																								24	прим.	16	-8	8	-8	10	+2	13	+3	9	-4	5	-4
	ИТОГО в РФ	225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	412	-58	420	+8	465	+45	434	-31	499	+53	565	+78	639	+74	732	+93	564	-168	652	+88	763	+111	917	+154	975	+58	

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

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

На долю Москвы и Московской области в 2024 г. приходится 46,7% (455) эффективных доноров (в 2023 г. было 423 – 46,1%). Таким образом, 55,2% прироста донорской активности в 2024 г. было обеспечено за счет московской агломерации и 44,8% за счет увеличения донорской активности в других регионах страны.

Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 930, их доля в общем пуле эффективных доноров – 95,4% (рис. 5). В 26 субъектах РФ центры работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга». Долю эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» ниже 80,0% показал лишь один регион – Кемеровская область – Кузбасс (64,9%).

В 2024 году было выполнено 765 мультиорганных изъятий, доля мультиорганных изъятий от общего числа изъятий составила 78,5% (в 2023 г. – 708, 77,2%). В 21 регионе доля мультиорганных изъятий составила 70,0% и более.

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров в 2024 году составил 397, или 51,9% от общего числа мультиорганных доноров в стране (2023 г. – 362, или 51,1%).

Среднее количество органов, полученное от одного посмертного донора, в 2024 г. было 3,0 (в 2023 г. – 2,9). Показатель использования донорских почек составил 88,2% (в 2023 г. – 88,3%).

В 2024 году число изъятий органов (почка, часть печени) у живых родственных доноров составило 390, или 28,6% от общего числа изъятий 1365 (2023 г. – 357, или 28,0%).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

В 2024 году всего было выполнено 1943 трансплантации почки.

Трансплантации почки выполнялись в 49 центрах. По сравнению с 2023 г. число трансплантаций почки увеличилось на 6,9% (+126).

Число трансплантаций почки от посмертного донора в 2024 г. составило 1720. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 223 (рис. 6).

В 2024 г. 10 центров трансплантации почки выполнили более 50 операций за год. От 30 до 49 операций за год сделали 10 центров, еще 11 центров выполнили от 15 до 29. Остальные 19 (38,8%) выполнили менее 15 трансплантаций почки за год.

В табл. 6 и на рис. 7 представлены центры трансплантации почки, выполнившие наибольшее число пересадок почки по итогам 2024 года.

Рейтинг демонстрирует лидерство и развитие трансплантационных программ ведущих центров трансплантации в столице, что, в свою очередь, является следствием эффективной работы Московского координационного центра органного донорства. На долю Москвы и Московской области приходится 53,4% (1049) от общего числа трансплантаций почки в стране (1943).

Однако и в других субъектах РФ в 2024 году центры трансплантации почки показали увеличение трансплантационной активности: Санкт-Петербург, Волгоградская область, Оренбургская область, Ставропольский край, Новосибирская область, Кемеровская область – Кузбасс, Красноярский край и др.

В 2024 году в 23 центрах (46,9%) выполнялись родственные трансплантации почки, всего было проведено 223 трансплантации. Только 6 центров

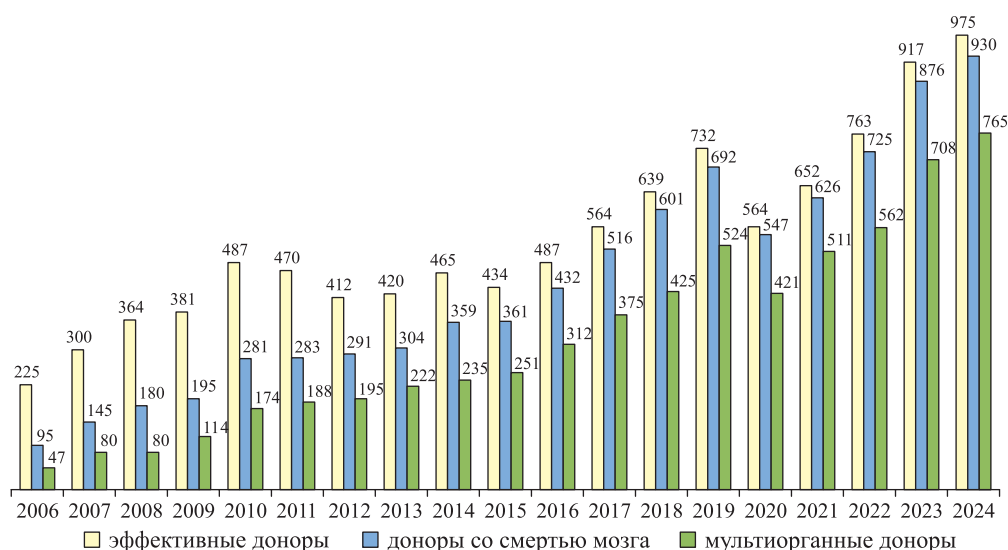


Рис. 5. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2024 гг.

Fig. 5. Structure of effective organ donors in the Russian Federation (2006–2024)

сделали 7 и более операций за год – это НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (106) и его филиал (21), ООКЦХТ, Оренбург (15), РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (9), ГНОКБ, Новосибирск (9), НМИЦ здоровья детей (7). При этом 56,9% всех родственных трансплантаций почки в РФ выполняют НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова и его филиал (127). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2024 г. составила 11,5% от общего числа трансплантаций почки (в 2023 г. – 10,8%).

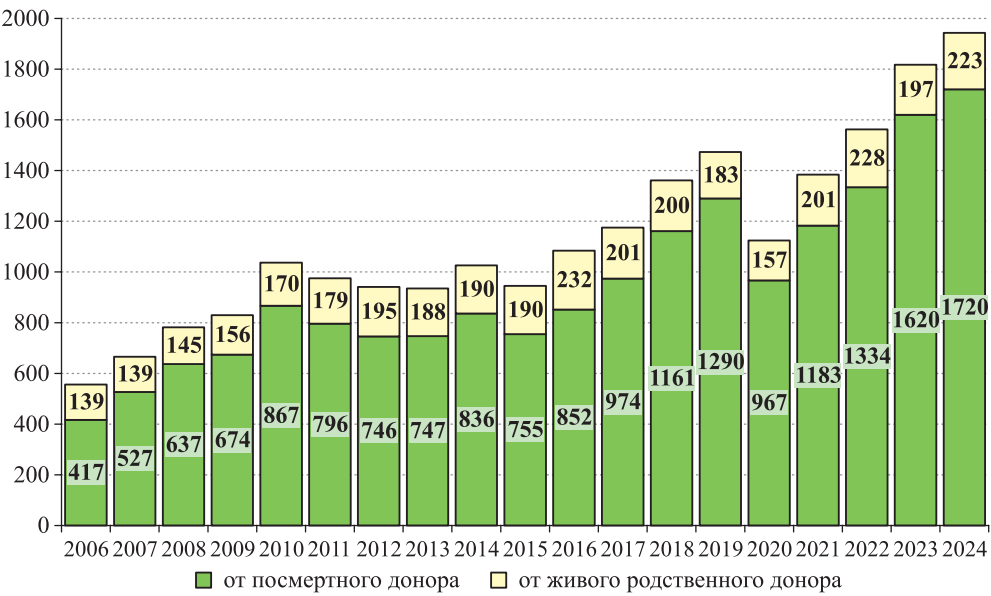


Рис. 6. Трансплантация почки в РФ в 2006–2024 гг.

Fig. 6. Trends in kidney transplantation in the Russian Federation (2006–2024)

Таблица 6

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки в 2024 году		
Leading kidney transplant centers by number of kidney transplants in the Russian Federation, 2024		
Ранг	Медицинская организация	Число пересадок почки в 2024 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	303
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	265
3	ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	147
4	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	99
5	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва	82
6	ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	71
7	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский	70
8	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург	60
9	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва	60
10	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	55
ИТОГО		1212
62,4% от общего числа пересадок почки в РФ (1943)		

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним, до 17 лет включительно) в 2024 г. выполнялись в 11 центрах, всего было проведено 124 пересадки, в

том числе в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова и его филиале (66), в Российской детской клинической больнице (30), в НМИЦ здоровья детей (20), рис. 8.



Рис. 7. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки в 2024 году

Fig. 7. Leading kidney transplant centers by number of kidney transplants in the Russian Federation, 2024

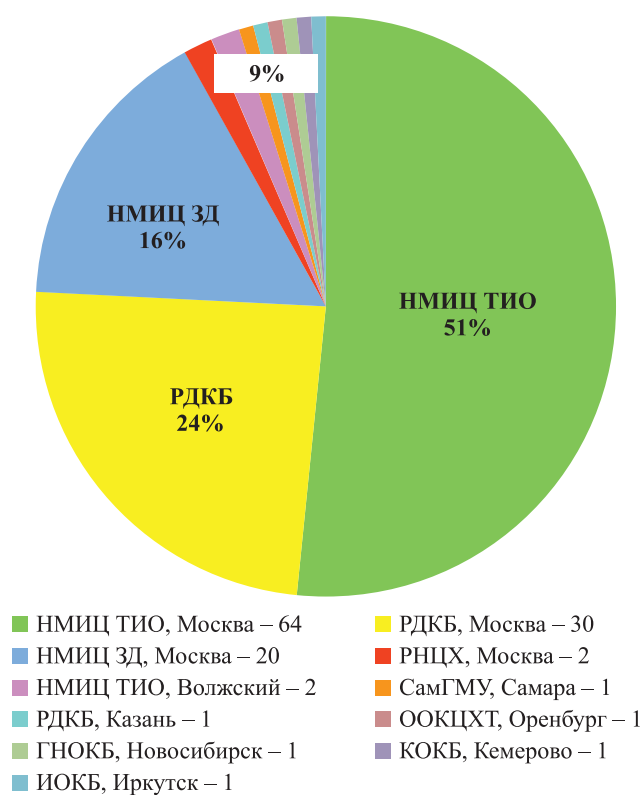


Рис. 8. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2024 году

Fig. 8. Pediatric kidney transplantation in the Russian Federation, 2024

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

В 2024 г. было выполнено 426 трансплантаций сердца, из них 25 пересадок детям и 2 пересадки комплекса «сердце–легкие» (в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова). По сравнению с 2023 г. число трансплантаций сердца увеличилось на 9,8% (+38).

Трансплантации сердца выполнялись в 21 центре. Новая программа трансплантации сердца открыта в Набережных Челнах, Республика Татарстан (ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи»).

На долю НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (279), включая Филиал в г. Волжский (17), приходится 69,5% от общего числа трансплантаций сердца в РФ (426, включая 2 сердечно-легочных комплекса и 21 трансплантацию сердца детям). Программа трансплантации сердца в данном центре продолжает определять уровень доступности данного вида трансплантационной помощи в стране.

Кроме НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (Москва) 10 и более трансплантаций сердца в РФ выполняется в НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург (38), Межрегиональном клинко-диагностическом центре, Казань (17), в Филиале НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в г. Волжский (17), НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск (10), ККБ № 1, Красноярск (10), НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово (10).

Еще 3 центра трансплантации в 2024 году выполнили от 5 до 9 трансплантаций сердца: ММНКЦ им. С.П. Боткина, Москва (9), БСМП, Набережные Челны (6), РКД, Уфа (5). Остальные 11 центров (52,4%) выполнили менее 5 трансплантаций сердца за год.

Следует отметить дальнейшее увеличение числа трансплантаций сердца в Санкт-Петербурге – с 33 до 38 и в Филиале НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова г. Волжский – с 12 до 17.

В табл. 7 и на рис. 9 представлены центры трансплантации торакальных органов, в которых было сделано наибольшее число пересадок сердца и легких по итогам 2024 года.

Трансплантации сердца детям в 2024 г. выполнялись в 4 центрах, всего было выполнено 25 таких операций (в 2023 г. – 17): в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (21), НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (1), НМИЦ им. В.А. Алмазова (2), НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (1).

Трансплантации легких в 2024 г. выполнялись в 3 центрах, всего было выполнено 33 пересадки легких (в 2023 г. – 19): в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (20), в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (11), в НИИ – ККБ № 1, Краснодар (2); еще 2 пересадки комплекса «сердце–легкие» были выполнены в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова.

В 2024 г. всего было выполнено 894 трансплантации печени, из них 132 пересадки детям. Трансплантации печени выполнялись в 38 центрах. По срав-

Таблица 7

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций сердца в 2024 году

Leading heart transplant centers in the Russian Federation, 2024

Ранг	Медицинская организация	Число пересадок сердца в 2024 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	279
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург	38
3	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский	17
4	ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», Казань	17
5	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово	10
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск	10
7	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск	10
8	ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	9
9	ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи», Набережные Челны	6
10	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа	5
	ИТОГО	401
	94,1% от общего числа пересадок сердца в РФ (426)	

* – включая 2 комплекса «сердце–легкие».

* – including 2 «heart–lung» complexes.

нению с 2023 г. число трансплантаций печени увеличилось на 65, или 7,8% (2023 г. – 829).

В 2024 г. было открыто 2 новые программы трансплантации печени от посмертного донора: в ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск; в Новокузнецком филиале ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша», Новокузнецк.

В 2024 году 2 центра трансплантации выполнили более 100 пересадок печени – это НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (187) и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (135).

Еще 4 центра трансплантации выполнили 40 и более пересадок печени каждый: МКНЦ им. А.С. Логинова (81), ММНКЦ им. С.П. Боткина (68), РКБ, Казань (56), ГНОКБ (Новосибирск) (47). От 15 до 40 пересадок печени сделали 7 центров. Остальные 25 (65,8%) выполнили менее 15 трансплантаций печени за год.

В табл. 8 и на рис. 10 представлены центры трансплантации, в которых было сделано наибольшее число пересадок печени по итогам 2024 года.

Рейтинг демонстрирует лидерство трансплантационных программ ведущих центров трансплантации в столице, что является следствием эффективной работы Московского координационного центра органного донорства и использования технологии пересадки части печени от живого родственного донора. Следует отметить положительную динамику развития трансплантационных программ Санкт-

Петербурга, Новосибирской области, Кемеровской области – Кузбасса; ведущую роль педиатрической программы трансплантации печени от живого родственного донора в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (Москва).

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 10 центрах (26,3%), всего было выполнено 167 таких операций. Только 4 центра трансплантации печени сделали 10 и более операций за год – это НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (104), ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (25), ГНОКБ, Новосибирск (18), РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (10). При этом 62,3% всех родственных трансплантаций печени в РФ выполняет НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова. Средняя частота использования прижизненного донорства печени в 2024 г. составила 18,7% от общего числа трансплантаций печени (в 2023 г. – 19,3%).

В 2024 г. было выполнено 132 пересадки печени детям (в основном раннего возраста). Трансплантации печени детям выполнялись в 5 центрах: в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (113) и его филиале в г. Волжский (2), в РДКБ (1), в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (10), в ГНОКБ, Новосибирск (6).

На долю НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова и его филиала приходится 87,1% от общего числа трансплантаций печени детям. Педиатрическая программа в данном центре продолжает определять уровень доступности данного вида трансплантационной помощи в стране.

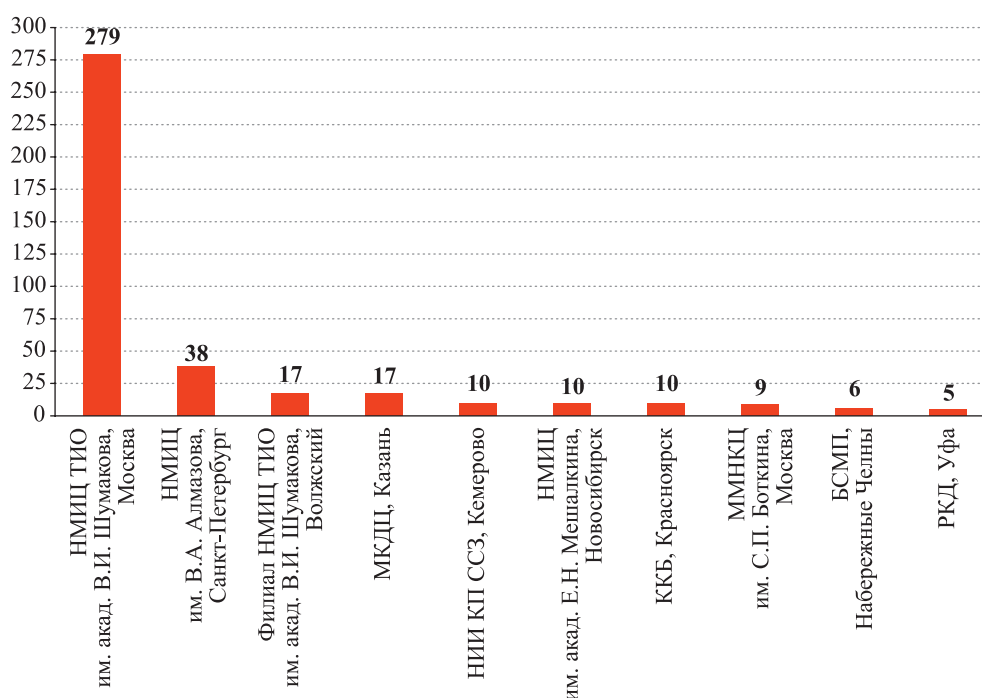


Рис. 9. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций сердца в 2024 году

Fig. 9. Leading heart transplant centers in the Russian Federation, 2024

Трансплантации поджелудочной железы в 2024 г. осуществлялись в 3 центрах трансплантации: в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (5), в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (3) и РОКБ, Ростов-на-Дону (2). Всего было сделано 10 пересадок поджелудочной железы (в 2023 г. – 3), все в комплексе с почкой. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского также была выполнена 1 трансплантация тонкой кишки.

Таблица 8

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени в 2024 году
Leading liver transplant centers in the Russian Federation, 2024

Ранг	Медицинская организация	Число пересадок печени в 2024 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	187
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	135
3	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	81
4	ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	68
5	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	56
6	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	47
7	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	39
8	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва	30
9	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург	22
10	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	21
	ИТОГО	686
	76,7% от общего числа пересадок печени в РФ (894)	

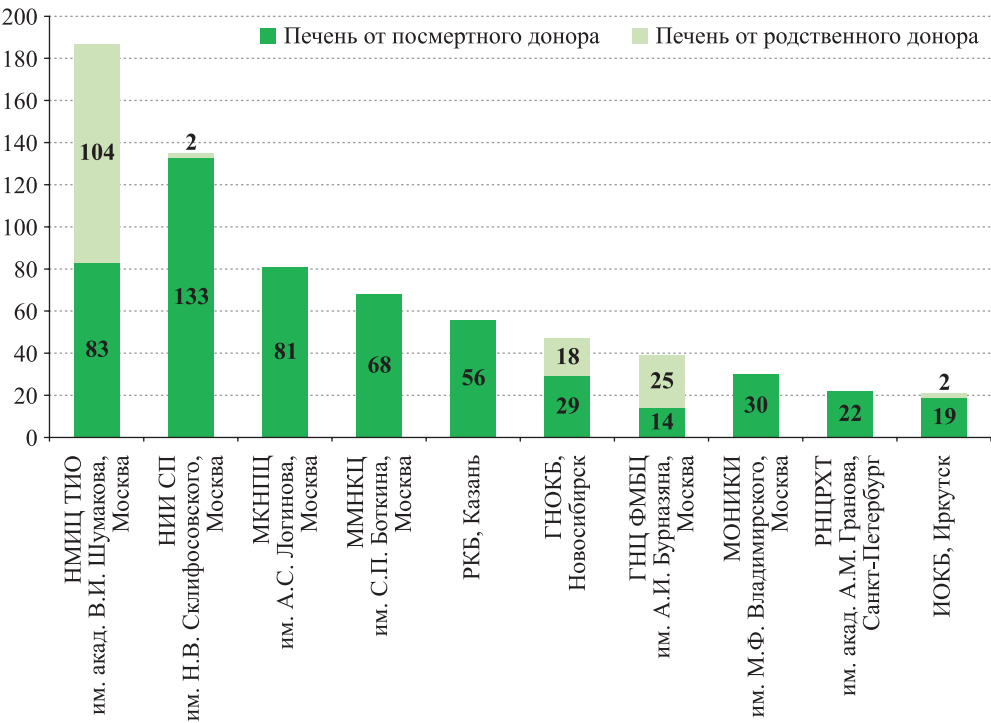


Рис. 10. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени в 2024 году
Fig. 10. Leading liver transplant centers in the Russian Federation, 2024

Число экстраренальных трансплантаций в 2024 г. составило 1364, или 41,2% от общего числа трансплантаций 3307 (в 2023 г. – 1240; 40,6%). Доля московской агломерации в трансплантации экстраренальных органов составляет 67,3% (918).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций экстраренальных органов в РФ увеличилось на 1258 (в 12,9 раза), рис. 11 и 12.

В табл. 9 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2024 гг.

ПАЦИЕНТЫ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ

На декабрь 2024 г. в РФ число пациентов с трансплантированными органами оценивается в 22 750 (табл. 10).

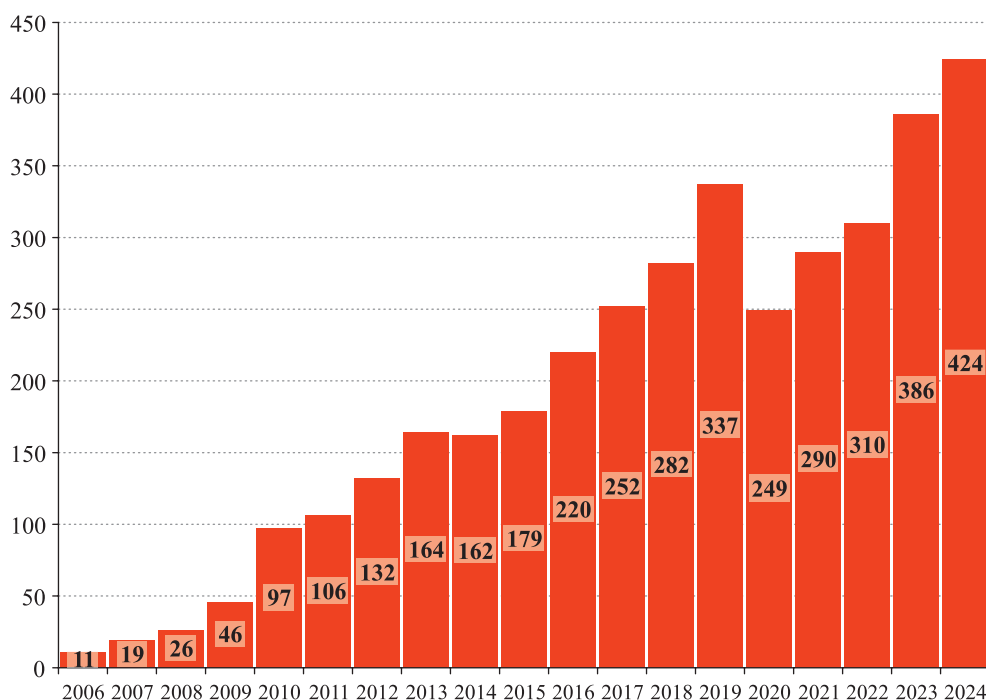


Рис. 11. Трансплантация сердца в 2006–2024 гг.

Fig. 11. Heart transplantation in the Russian Federation (2006–2024)

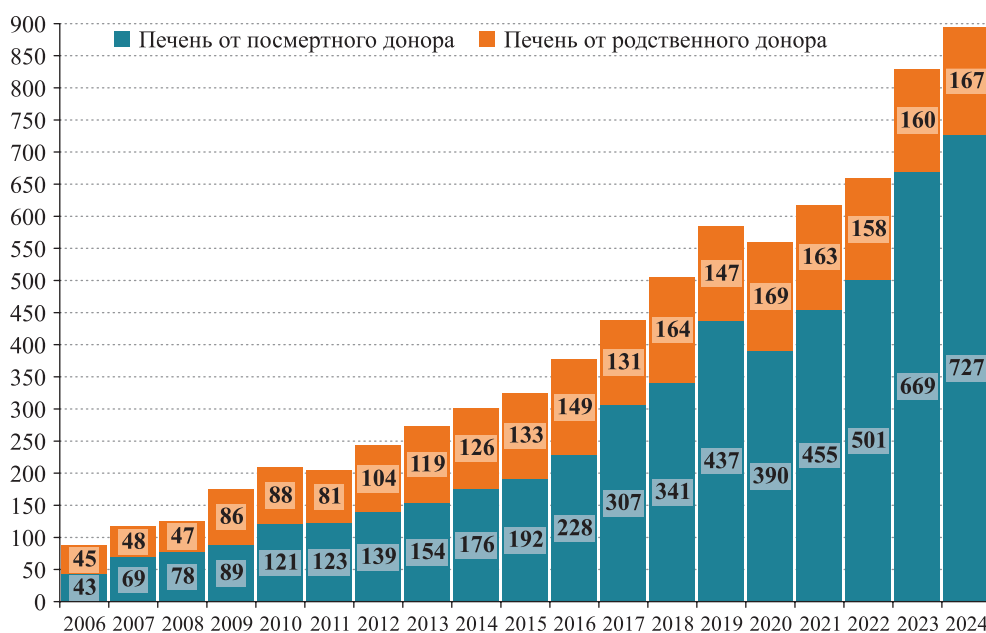


Рис. 12. Трансплантация печени в 2006–2024 гг.

Fig. 12. Liver transplantation in the Russian Federation (2006–2024)

**Трансплантация органов в России в период 2006–2024 гг.
Trends in organ transplantation in the Russian Federation, 2006–2024**

№ пп.	Орган	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020	2021	2022		2023	2024										
		Абс. число	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год											
1	Почка всего, в том числе	556	666	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	941	-34	935	-6	1026	+91	945	-81	1084	+139	1175	+91	1361	+186	1473	+112	1124	-349	1382	+258	1562	+180	1817	+255	1943	+126	
2	от пола смертного донора	417	527	+110	637	+110	666	+29	867	+201	796	-71	746	-50	747	+1	836	+89	755	-81	852	+97	974	+122	1161	+187	1290	+129	967	-323	1183	+216	1334	+151	1620	+286	1720	+100	
3	от живого родственного донора	139	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	195	+16	188	-7	190	+2	190	0	232	+42	201	-31	200	-1	183	-17	157	-26	201	+44	228	+27	197	-31	223	+26	
4	Печень всего, в том числе	88	117	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	243	+39	272	+29	302	+30	325	+23	378	+53	438	+60	505	+67	584	+79	559	-25	618	+59	659	+41	829	+170	894	+65	
5	от пола смертного донора	43	69	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	139	+16	154	+15	176	+22	192	+16	229	+37	307	+78	341	+34	437	+96	390	-47	455	+65	501	+46	669	+168	727	+58	
6	от живого родственного донора	45	48	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	104	+23	119	+15	126	+7	133	+7	149	+16	131	-18	164	+33	147	-17	169	+22	163	-6	158	-5	160	+2	167	+7	
7	Сердце	11	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	164	+32	162	-2	179	+17	220	+41	252	32	282	+30	335	+53	249	-86	290	+41	308	+18	386	+78	424	+38	
8	Поджелудочная железа	6	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	14	-9	19	+5	12	-7	6	-6	6	0	17	+11	10	-7	16	+6	10	-6	10	0	3	-7	10	+7	
9	Легкие	1	0	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	10	+5	12	+2	14	+2	16	+2	25	+9	25	0	23	-2	9	-14	13	+4	14	+1	19	+5	33	+14	
10	Комплексы «сердце-легкие»						2	+2	2	0	1	-1	0	1	-1	0	0	0	0	0	3	+3	2	-1	2	0	2	0	2	0	0	2	0	1	-1	2	+1	2	0
11	Тонкая кишка																																						
	Всего	662	813	+151	942	+129	1060	+118	1363	+303	1307	-56	1345	+38	1400	+55	1522	+122	1485	-37	1704	+219	1896	+192	2193	+297	2427	+234	1960	-467	2318	+58	2555	+237	3057	+502	3307	+250	

Таблица 10

Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2024 гг.
Annual number of organ transplant recipients in the Russian Federation, 2013–2024

Код МКБ-Х		Число пациентов с трансплантированными органами, чел.																							
		2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.*		2022 г.*		2023 г.*		2024 г.*	
		абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)
Z94.0	Наличие трансплан-тированной почки	6651	7502	12,8	8164	8,8	9063	11,0	9658	6,6	10 851	12,4	11 880	9,5	12 563	5,7	12 969	–	13 514	–	14 258	–	15 162	–	
Z94.1	Наличие трансплан-тированного сердца	416	520	25,0	639	22,9	803	25,7	952	18,6	1164	22,3	1355	16,4	1524	12,5	1687	–	1855	–	2084	–	2332	–	
Z94.2	Наличие трансплан-тированного легкого	2	3	50,0	4	33,3	5	25,0	8	60,0	28	250,0	26	–7,1	24	–7,7	–	–	–	–	–	–	–	–	
Z94.4	Наличие трансплан-тированной печени	1150	1406	22,3	1649	17,3	1948	18,1	2152	10,5	2632	22,3	3032	15,2	3489	15,1	3820	–	4165	–	4644	–	5150	–	
Z94.8	Наличие других трансплан-тированных органов и тканей (кост-ного мозга, кишечника, поджелудоч-ной железы)	334	467	39,8	654	40,0	808	23,5	909	12,5	1135	24,9	1344	18,4	1497	11,4	–	–	–	–	–	–	–	–	
ИТОГО		8553	9898	15,7	11 110	12,2	12 627	13,7	13 679	8,3	15 810	15,6	17 637	11,6	19 097	8,3	–	–	–	–	–	–	–	–	

* – Число пациентов с трансплантированными органами оценочное, так как рассчитано от значения предыдущего года на основании данных о числе трансплантаций органов в 2021–2024 гг. и данных о средней выживаемости пациентов.

* – The number of patients with transplanted organs is estimated since it is calculated from the previous year based on the data on the number of organ transplants in 2021–2024 and the data on the average survival of patients.

За 10 лет наблюдений число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось в 2,6 раза:

- число пациентов с трансплантированной почкой оценивается в 15 162 чел. (103,8 на 1 млн);
- после пересадки печени – 5150 (35,3 на 1 млн);
- после пересадки сердца – 2332 (16,0 на 1 млн).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2024 году число трансплантаций органов в РФ увеличилось по сравнению с рекордным 2023 годом на 8,2% (+250), закрепив достижения предыдущих лет; при этом:

- число трансплантаций почки увеличилось на 6,9% (+126);
- число трансплантаций сердца увеличилось на 7,8% (+38);
- число трансплантаций печени увеличилось на 25,8% (+65).

Число эффективных посмертных доноров в РФ по сравнению с 2023 годом увеличилось на 6,3% (+58).

В 2024 году задачи и тенденции в развитии донорства и трансплантации органов в субъектах РФ оставались прежними и не теряли своей актуальности:

- расширение географии и числа центров трансплантации;
- эффективное выявление нуждающихся пациентов и включение их в лист ожидания трансплантации органов, в том числе с использованием информационных систем и регистров;
- увеличение числа посмертных доноров органов в соответствии с имеющимся донорским ресурсом, обоснованное расширение донорских критериев, увеличение доли мультиорганных доноров;
- увеличение числа трансплантаций органов в соответствии с реальной потребностью населения; внедрение экстраренальных технологий трансплантации;
- приоритетное обеспечение трансплантационной помощью детского населения;
- 100% охват медицинским наблюдением, включая лекарственное обеспечение и лабораторный контроль, пациентов с трансплантированными органами.

Из актуальных тенденций следует также отметить накопление положительного опыта и расширение практик применения перфузионных систем для реабилитации органов от субоптимальных доноров; систем длительной механической поддержки кровообращения в качестве моста к трансплантации сердца у детей.

В 2024 году были открыты новые программы трансплантации органов:

- в ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи» (г. Набережные Челны, Республика Татарстан) выполнено 6 трансплантаций сердца;
- в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ» (г. Казань, Республика Татарстан) выполнена трансплантация почки от посмертного донора ребенку;
- в ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (г. Архангельск, Архангельская область) выполнено 2 трансплантации печени от посмертного донора;
- в Новокузнецком филиале ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша» (г. Новокузнецк, Кемеровская область – Кузбасс) выполнена 1 трансплантация печени от посмертного донора.

Москва остается безусловным лидером развития донорства и трансплантации органов в РФ, демонстрируя высокий для мировой практики уровень донорской и трансплантационной активности. Из других региональных программ, демонстрирующих высокую активность, следует отметить Республику Татарстан, Кемеровскую область – Кузбасс, Санкт-Петербург и Ленинградскую область, Новосибирскую область и Красноярский край, Филиал НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова (Волгоградская область, г. Волжский).

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России и его филиале в г. Волжский выполняется 27,1% от общего числа трансплантаций органов в стране, 56,9% родственных трансплантаций почки, 69,5% трансплантаций сердца, 62,3% родственных трансплантаций печени.

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России функционирует центр совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «нефрология», в числе приоритетных задач его работы своевременное выявление пациентов, нуждающихся в трансплантации почки, гармонизация видов заместительной почечной терапии, совершенствование наблюдения пациентов с трансплантированной почкой. Ежегодный мониторинг по профилю «нефрология» координируется с трансплантационным регистром.

Дальнейшее увеличение донорской активности остается одной из приоритетных задач для большинства субъектов РФ, в которых организованы донорство и трансплантация органов. Для этого необходимо обеспечить контроль со стороны органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья и адекватное финансовое обеспечение медицинской деятельности, связанной с донорством органов для трансплантации.

Среднее значение для показателя «доля эффективных доноров органов с диагнозом “смерть мозга”» в

РФ выше 95,0%, для показателя «доля мультиорганных доноров органов» – выше 75,0%, что свидетельствует об эффективности использования донорского ресурса в большинстве субъектов РФ, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов.

Таким образом, в РФ продолжается планомерное увеличение числа трансплантаций органов, при этом имеющиеся мощности медицинских организаций, в которых выполняются операции у доноров и реципиентов, позволяют и дальше наращивать объемы трансплантационной помощи при условии адекватного финансирования, работы с листом ожидания и донорского обеспечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года. *Трансплантология 2009: итоги и перспективы*. Вып. I / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2010: 8–20. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. *Transplantology 2009: results and prospects*. Vol. I / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2010: 8–20.
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том II. 2010 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011: 18–32. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. *Transplantology: results and prospects*. Vol. II. 2010 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2011: 18–32.
3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том III. 2011 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2012: 14–37. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011 (IV report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. III. 2011 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2012: 14–37.
4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2013: 8–28. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012. (V report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IV. 2012 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2013: 8–28.
5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 32–57. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2013 (VI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. V. 2013 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2014: 32–57.
6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 44–75. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014 (VII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VI. 2014 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2015: 44–75.
7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 38–71. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015 (VIII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VII. 2015 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2016: 38–71.
8. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2017: 33–66. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2016 (IX report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VIII. 2016 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2017: 33–66.
9. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2018: 26–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017 (X report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IX. 2017 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2018: 26–63.
10. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году (XI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том X. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 46–85. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018 (XI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. X. 2018 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2019: 46–85.

11. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году (XII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XI. 2019 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2020: 52–93. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2019 (XII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XI. 2019 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2020: 52–93.
12. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году (XIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XII. 2020 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2021: 22–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2020 (XIII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XII. 2020 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2021: 22–63.
13. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году (XIV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XIII. 2021 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2022: 38–72. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2021 (XIV report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XIII. 2021 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2022: 38–72.
14. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году (XV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XIV. 2022 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2023: 25–59. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2022 (XV report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XIV. 2022 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2023: 25–59.
15. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году (XVI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XV. 2023 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2024: 35–70. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2023 (XVI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XV. 2023 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2024: 35–70.

*Статья поступила в редакцию 15.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 15.07.2025*

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ОТ ИСТОКОВ ДО СОВРЕМЕННОСТИ

A.P. Монахов^{1, 2}, С.В. Готье^{1, 2}, О.М. Цирульникова^{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

Статья посвящена историческим аспектам становления и развития педиатрической трансплантации печени, начиная с первых экспериментальных операций и завершая современными высокотехнологичными подходами. Трансплантация печени у детей на протяжении всего периода своего развития неоднократно становилась драйвером инноваций и новых хирургических методик. Первые попытки трансплантации печени у детей были сопряжены с многочисленными техническими и иммунологическими трудностями и характеризовались крайне высокой летальностью. Поворотным моментом стало внедрение циклоsporина А в 1980-е годы. В этот же период начали использоваться редуцированные трансплантаты, сплит-трансплантация и впервые были выполнены успешные операции от живых родственных доноров. 1990-е годы ознаменовались дальнейшим прогрессом в области хирургических техник, внедрением такролимуса и развитием технологии пересадки правой доли печени от живого донора, что существенно расширило донорский пул и улучшило результаты операций. В начале XXI века в практику вошли трансплантации при АВ0-несовместимости, новые системы аллокации органов, основанные на шкалах MELD и PELD. Кроме того, началось активное внедрение мини-инвазивных лапароскопических и робот-ассистированных технологий, позволяющих снизить травматичность операций у доноров. Педиатрическая трансплантация печени стала не только эффективным методом лечения терминальных стадий печеночной недостаточности у детей, но и значимым катализатором инноваций, продолжающим формировать новые направления современной трансплантологии. Отмечена важность дальнейшего совершенствования методик и индивидуализации иммуносупрессивной терапии с целью повышения долгосрочной выживаемости и качества жизни реципиентов.

Ключевые слова: педиатрическая трансплантация печени, история, инновации, донорство, иммуносупрессия.

EVOLUTION OF PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT: FROM INCEPTION TO MODERN PRACTICE

A.R. Monakhov^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

This article explores the historical development of pediatric liver transplantation (LT), tracing its evolution from the first experimental procedures to modern high-tech approaches. Throughout its history, LT in children has been a catalyst for innovation and novel surgical techniques. The earliest attempts at pediatric LT faced numerous technical and immunological challenges and were associated with extremely high mortality rates. A major breakthrough occurred in the 1980s with the introduction of cyclosporine A. During this period, pioneering advances such as reduced-size grafts, split-liver transplantation, and the first successful living-related donor procedures marked a new era. The 1990s witnessed further progress in surgical techniques, introduction of tacrolimus, and the development of right-lobe living donor transplantation. These innovations not only expanded the donor

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

pool significantly but also improved surgical outcomes. Entering the 21st century, the field experienced further breakthroughs with the implementation of ABO-incompatible transplantation and the adoption of MELD and PELD scoring systems for organ allocation. In addition, the integration of minimally invasive laparoscopic and robot-assisted approaches reduced donor morbidity and improved postoperative recovery. Today, pediatric LT is recognized not only as a life-saving treatment for end-stage liver failure in children but also as a driving force of innovation in modern transplant practice. The article underscores the importance of continuous refinement of surgical techniques and personalization of immunosuppressive regimens as key strategies to improve long-term survival and enhance the quality of life in pediatric LT recipients.

Keywords: pediatric liver transplantation, history, innovations, donation, immunosuppression.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие трансплантации печени как одного из значимых достижений медицины XX века неразрывно связано с педиатрической практикой. Трансплантация печени детям зачастую выступала не просто полем для адаптации взрослых технологий, а истинным катализатором инноваций в этой сложной области хирургии. Примечательно, что самые первые попытки пересадки печени человеку, сопряженные как с трагическими неудачами, так и с первыми проблесками надежды, были предприняты именно у детей [1, 2]. Этот факт придавал особую драматичность и этическую глубину всему направлению, поскольку речь шла о спасении жизней маленьких пациентов, для которых иные методы лечения были исчерпаны. В отличие от других областей хирургии и трансплантологии, где пионерские вмешательства чаще проводились у взрослых пациентов с последующей экстраполяцией опыта на детскую популяцию, трансплантация печени изначально учитывала уникальные анатомо-физиологические и нозологические особенности детского организма [3]. Именно острая потребность в оказании помощи детям с терминальными стадиями заболеваний печени во многом определила ключевые векторы развития трансплантационной гепатологии. Необходимость адаптации взрослых донорских органов для маленьких реципиентов стимулировала разработку и внедрение революционных хирургических методик. Так, концепция редуцированной (reduced-size) печени, впервые реализованная для спасения детей, стала настоящим прорывом, открывшим путь к более широкому применению этой технологии [4, 5]. Эта пионерская работа впоследствии легла в основу таких ключевых достижений, как сплит-трансплантация, позволяющая разделить один донорский орган между двумя реципиентами (часто взрослым и ребенком), и трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора – методика, кардинально изменившая подходы к лечению не только детей, но и взрослых [6, 7].

Более того, углубленное изучение особенностей иммунной системы детского организма, ее пластичности и толерантности способствовало разработке протоколов трансплантации печени при ABO-несовместимости, что еще больше расширило возможнос-

ти для спасения маленьких пациентов [8, 9]. Таким образом, педиатрическая трансплантация печени на протяжении своей истории выступала не просто акцептором достижений «взрослой» медицины, а являлась мощным драйвером прогресса, стимулируя поиск нестандартных решений и расширяя горизонты всей трансплантологии. О некоторых важных исторических этапах этого пути и пойдет речь ниже.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И ПЕРВЫЕ ПОПЫТКИ (1950–1970-е ГОДЫ)

Историческое развитие трансплантации печени в 1950–1970-е годы представляет собой захватывающий, но и драматический период, отмеченный переходом от смелых, но зачастую безуспешных экспериментальных вмешательств к постепенному накоплению знаний и совершенствованию хирургической техники, пониманию механизмов иммунного ответа и разработке первых подходов к его медикаментозному подавлению. Этот этап заложил фундамент для современной трансплантологии и в конечном итоге привел к признанию пересадки печени не просто экспериментальной процедурой, а эффективным и жизнеспасающим методом лечения пациентов, включая детей, с терминальными стадиями заболеваний печени [10, 11]. Важнейшим шагом на этом пути стало проведение многочисленных экспериментов на животных, преимущественно на собаках, которые позволили исследователям отработать базовые хирургические этапы операции, изучить физиологические изменения в организме реципиента и понять фундаментальные принципы функционирования пересаженного органа. Томас Старзл, которого позднее в западной литературе назовут «отцом трансплантологии», проводил свои пионерские опыты на собаках в Денвере. Именно в ходе этих кропотливых исследований была разработана и стандартизирована базовая методика ортотопической трансплантации печени, включающая этапы гепатэктомии у реципиента и имплантации донорского органа с восстановлением сосудистых анастомозов [12]. Отцом-основателем экспериментальной трансплантологии по праву считается и наш соотечественник Владимир Петрович Демихов. Его новаторские экспериментальные работы по пересадке головы, сердца, легких, почек,

пищевода, конечностей и созданию искусственных систем кровообращения получили мировое признание. Кроме того, он уделял внимание и проблеме трансплантации печени. В своих исследованиях, проводившихся в 1950-х годах, он изучал возможность гетеротопической трансплантации печени, а также сочетанной пересадки печени с другими органами, такими как надпочечники и поджелудочная железа, исследуя их взаимовлияние и потенциальную роль печени в модуляции иммунного ответа [13, 14]. Эти работы, несомненно, обогатили экспериментальную базу и стимулировали дальнейший научный поиск в этом направлении.

Первые попытки трансплантации печени у человека были сопряжены с колоссальными трудностями. Хирурги сталкивались с массивными, трудно контролируемыми кровотечениями, обусловленными как сложностью самого вмешательства, так и исходной коагулопатией у пациентов с печеночной недостаточностью. Отторжение трансплантата, механизмы которого еще не до конца были изучены, приводило к быстрой утрате функции пересаженного органа. Послеоперационные инфекционные осложнения на фоне несовершенной иммуносупрессивной терапии также вносили свой трагический вклад в высокую летальность. В 1963 году Томас Старзл совершил исторический шаг, впервые в мире выполнив ортотопическую трансплантацию печени человеку. Пациентом стал трехлетний ребенок с циррозом печени в исходе билиарной атрезии желчевыводящих протоков [1, 12]. Несмотря на технически успешное выполнение самой операции, ребенок скончался в раннем послеоперационном периоде от массивной кровопотери и тяжелой коагулопатии. Этот и последующие случаи, также закончившиеся неудачей, привели к временному мораторию на проведение трансплантаций печени. Однако Старзл и его команда не оставили попыток. 23 июля 1967 года была выполнена операция, которую принято считать первой успешной трансплантацией печени. И вновь реципиентом стал ребенок – на этот раз полуторагодовалая девочка с обширной злокачественной опухолью печени (вероятно, гепатобластомой) [12, 15, 16]. Пациентка прожила 400 дней после операции, однако затем погибла от рецидива и генерализации онкологического процесса. Тем не менее этот случай продемонстрировал принципиальную возможность длительного функционирования пересаженной печени и выживания реципиента. Трагическая судьба этой маленькой пациентки, чей портрет висел над кроватью Старзла до конца его дней, символизировала не только огромные трудности, но и невероятную самоотверженность пионеров трансплантологии.

Параллельно с американскими хирургами попытки трансплантации печени предпринимались и в Европе. В Великобритании сэр Рой Калн, еще

одна знаковая фигура в истории трансплантологии, в 1968 году провел трансплантацию печени 10-месячному ребенку с билиарной атрезией в Кембридже; к сожалению, пациент скончался интраоперационно от остановки сердца [3, 17]. В 1969 году (по другим данным, в 1971-м) в Брюсселе Жан-Бернар Отт (Jean-Bernard Otte), который впоследствии станет одним из ведущих детских трансплантологов Европы, выполнил пересадку печени 15-месячному ребенку с билиарной атрезией. Пациент прожил 7 недель и умер от массивного кровотечения, спровоцированного биопсией трансплантата [3].

Таким образом, к началу 1970-х годов в мире был накоплен определенный, хотя и преимущественно негативный, клинический опыт трансплантации печени. Показатели годичной выживаемости, особенно в педиатрической группе, оставались удручающе низкими, не превышая 30–40% [3, 18]. Тем не менее именно эти первые, зачастую трагические попытки, многие из которых были предприняты у детей из-за отсутствия альтернатив, заложили основу для будущего прогресса. Они высветили ключевые проблемы, требующие решения: совершенствование хирургической техники, разработка эффективных и относительно безопасных методов иммуносупрессии, улучшение периоперационного ведения пациентов и профилактика осложнений. Однако в 1972 году произошло событие, которому суждено было кардинально изменить дальнейшее развитие трансплантологии: Жан-Франсуа Борель (Jean-François Borel) и Хартманн Штеэлин (Hartmann Stähelin) в лабораториях швейцарской фармацевтической компании Sandoz случайным образом открыли циклоспорин А. Это вещество, выделенное из гриба *Tolypocladium inflatum*, обладало явными и селективными иммуносупрессивными свойствами [19, 20]. Это событие стало поворотным, открыв дорогу новым достижениям в следующем десятилетии.

ЭРА ЦИКЛОСПОРИНА И СТАНОВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ (1980-е ГОДЫ)

Наступление 1980-х годов ознаменовало собой новую эру в истории не только пересадки печени, но и всей клинической трансплантологии. Этот прорыв был связан с широким внедрением в клиническую практику циклоспорина А – первого эффективного и относительно селективного иммунодепрессанта, который позволил значительно улучшить как краткосрочные, так и долгосрочные результаты пересадок органов [20, 21]. Открытие и последующее клиническое применение циклоспорина, начатое пионерскими работами Роя Кална в Кембридже с пациентами после трансплантации почки, где проблема отторжения стояла особенно остро, быстро распростра-

нилось и на область трансплантации печени [20]. Влияние циклоспорина было настолько значительным, что уже в 1983 году Национальный институт здоровья США (NIH) на специальной консенсусной конференции официально признал трансплантацию печени не экспериментальной процедурой, а клинически обоснованным и эффективным методом лечения терминальных стадий заболеваний печени [22, 23]. Это решение стало важнейшей вехой, открывшей дорогу для более широкого применения метода, стандартизации подходов и создания специализированных трансплантационных центров.

Трансплантация печени у детей в этот период столкнулась с целым рядом специфических вызовов, которые требовали нетривиальных решений. Одной из наиболее острых проблем оставалась нехватка донорских органов подходящего размера, что приводило к высокой летальности детей в листах ожидания [3, 24]. Технические сложности выполнения операций у маленьких пациентов с их деликатными анатомическими структурами и малыми размерами брюшной полости также представляли серьезное препятствие. Тем не менее именно необходимость спасения детских жизней продолжала стимулировать хирургическую мысль. Методика уменьшенного трансплантата (*reduced-size liver transplantation*), первые попытки которой были предприняты еще в конце 1970-х годов Анри Бисмутом (Henri Bismuth) и другими хирургами, в 1980-е годы, на фоне улучшения результатов благодаря циклоспориноу, стала более широко и успешно применяться в педиатрической практике [4, 5, 25]. Это дало возможность использовать часть печени взрослого донора для пересадки ребенку и несколько смягчить нарастающую проблему.

Другое важное достижение, инициированное потребностями маленьких реципиентов, – выполнение немецкими хирургами под руководством Рудольфа Пихльмайра (Rudolf Pichlmayr) в Ганновере в 1988 году первой успешной сплит-трансплантации печени [6, 26]. Эта инновационная методика позволила разделить один донорский орган на две функционально полноценные части и трансплантировать их двум реципиентам – чаще всего взрослому и ребенку. Успех сплит-трансплантации стал возможен благодаря углубленному изучению сегментарной анатомии печени, совершенствованию техник прецизионной резекции паренхимы и улучшению методов консервации органа. Вскоре после пионерской работы ганноверской команды успешные сплит-трансплантации были выполнены и в других ведущих европейских центрах, в частности, в Париже и Брюсселе, что подтвердило перспективность данного подхода [27].

Советские хирурги также внесли свой вклад в развитие этого направления. Экспериментальные, а затем и клинические работы Э.И. Гальперина и ака-

демика В.И. Шумакова, посвященные, в частности, гетеротопической трансплантации левой доли печени, в значительной степени стимулировали научный поиск и не остались без внимания международного трансплантологического сообщества [28, 29].

Конец 1980-х годов ознаменовался еще одним важнейшим событием, которое вновь было тесно связано с педиатрической трансплантацией – первыми успешными попытками пересадки фрагмента печени от живого родственного донора. Идея использования части печени живого донора для спасения ребенка, особенно в условиях критического дефицита органов посмертных доноров, витала в воздухе, но ее реализация требовала не только отточенной хирургической техники, но и огромной смелости, а также решения сложных этических вопросов. Первый опыт, предпринятый бразильскими хирургами под руководством Сильвано Райя (Silvano Raia) в 1988 году (по некоторым данным, в 1987 году), когда мать стала донором левого латерального сектора печени для своего ребенка, к сожалению, не увенчался долгосрочным успехом – ребенок погиб в раннем послеоперационном периоде [30, 31]. Однако уже в 1989 году в Сиднее (Австралия) профессор Рассел Стронг (Russell Strong) с коллегами выполнил первую в мире успешную трансплантацию фрагмента печени (левого латерального сектора) от живой матери ее маленькому сыну [7, 32]. Этот случай стал настоящей сенсацией и началом новой главы в трансплантации печени. Практически одновременно, в том же 1989 году, в Чикаго (США) команда хирургов под руководством Кристофа Броэльша (Christoph Broelsch), к этому моменту имевшая опыт пересадки редуцированных графтов и сплит-трансплантаций, стартовала первую программу трансплантации печени от живых родственных доноров детям [33, 34]. Впоследствии, вернувшись в Германию, профессор Броэльш и его команда продолжили успешно развивать все эти направления.

Таким образом, эра циклоспорина не только кардинально улучшила общие результаты трансплантаций, но и стала временем внедрения целого ряда инноваций, многие из которых были продиктованы необходимостью улучшения помощи детям с терминальными заболеваниями печени. Столкнувшись с уникальными вызовами, педиатрическая трансплантация вновь выступила в роли драйвера прогресса, стимулируя разработку и развитие таких методик, как пересадка редуцированной печени, сплит-трансплантация, и наконец, трансплантация от живого родственного донора. На волне этих достижений молодая наука – клиническая трансплантология входила в следующее десятилетие для дальнейшего бурного развития.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ИННОВАЦИИ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ (1990-е ГОДЫ)

1990-е годы ознаменовались очередным качественным скачком в развитии трансплантации печени, который позволил не только значительно снизить уровень смертности пациентов в листах ожидания, но и добиться существенного повышения как краткосрочной, так и долгосрочной выживаемости реципиентов в наиболее большой и сложной группе – у детей младшего возраста [35, 36]. К этому времени фундаментальные концепции и основные хирургические подходы в трансплантации печени получили широкое признание и распространение. В большинстве развитых стран была окончательно сформирована и отлажена законодательная база, регламентирующая вопросы донорства органов, и стандартизирована процедура констатации смерти головного мозга, что являлось критически важным для увеличения пула посмертных доноров [37]. Параллельно с этим хирургическая гепатология активно развивалась благодаря внедрению новых технологий визуализации, совершенствованию инструментов для диссекции паренхимы и более глубокому пониманию тонкостей сегментарной анатомии печени.

Эти достижения напрямую способствовали дальнейшему совершенствованию и более широкому внедрению техник редукции размера трансплантата, и что особенно важно, сплит-трансплантации печени. Именно в 1990-е годы начали активно применяться методики разделения печени посмертного донора *in situ*, то есть непосредственно в организме на сохраненном кровотоке, что позволяло минимизировать тепловую ишемию разделяемых фрагментов и улучшить их качество [38, 39]. Важно отметить, что эти сложные операции перестали быть единичными уникальными событиями, а начали выполняться сериями в ведущих трансплантационных центрах мира. Это дало возможность проводить более глубокий анализ результатов трансплантации различных типов графтов и активно наращивать кумулятивный опыт, что, в свою очередь, способствовало стандартизации подходов и улучшению результатов [40]. Педиатрические реципиенты, как и ранее, оставались бенефициарами этих инноваций, поскольку сплит-трансплантация позволяла наиболее эффективно использовать донорские органы для спасения двух жизней – взрослого и ребенка либо двух детей.

Совершенствование методик прецизионной транссекции печеночной паренхимы, использование ультразвуковых диссекторов, аргоноплазменной коагуляции и других технологических новшеств, а также углубленное изучение индивидуальной вариабельности билиарной и сосудистой анатомии печени позволили не только отточить технику трансплантации левосторонних фрагментов печени (левого ла-

терального сектора или левой доли), предложенную пионерами трансплантации от живого донора С. Райя и Р. Стронгом в самом конце 1980-х годов, но и сделать следующий, еще более смелый шаг.

Внимательно проанализировав не вполне удачный, но новаторский опыт японского хирурга Ямаока (Y. Yamaoka), который в 1994 году выполнил трансплантацию правой доли печени от живого родственного донора взрослому пациенту [41], а также неоднозначные работы Ло Чун Май (Lo Chung Mau) из Гонконга [42], сразу в нескольких странах началась интенсивная подготовка к внедрению этого принципиально нового и технически чрезвычайно сложного варианта фрагментарной пересадки печени – трансплантации правой доли от живого донора. Эта операция требовала от хирурга обширного опыта резекционной хирургии печени, прецизионной техники и высочайшей ответственности, так как риск для здорового донора при правосторонней гемигепатэктомии был существенно выше. В 1997 году с разницей в несколько месяцев были выполнены первые трансплантации правой доли печени от прижизненного донора: в Москве командой хирургов под руководством Сергея Владимировича Готье в РНЦХ им. Б.В. Петровского и затем в США, в Денвере командой трансплантологов во главе с Майклом Ваксом (Michel Wachs). Парадоксально, что и тут история вновь повторилась – реципиентом в московской паре был несовершеннолетний подросток с аутоиммунным гепатитом [43, 44]. В Европе методика трансплантации правой доли от живого донора начала активно применяться примерно с 1998 года во многом благодаря усилиям команды профессора Кристофа Броэльша, к этому времени вернувшегося в Германию (Эссен) и продолжившего свою передовую работу [46].

Помимо революционных хирургических инноваций 1990-е годы принесли и значительные улучшения в области иммуносупрессивной терапии. В клиническую практику все шире и увереннее входил новый мощный ингибитор кальциневрина – такролимус (FK506), разработанный японскими учеными. Этот препарат, продемонстрировавший в ряде исследований преимущество перед циклоспорином в отношении профилактики и лечения отторжения, по сей день остается основой большинства современных протоколов иммуносупрессии при трансплантации печени [47, 48]. Такролимус обеспечивал более надежный и при этом достаточно селективный контроль над реакцией отторжения, что во многих случаях позволяло минимизировать дозировки глюкокортикостероидов или даже полностью отменить их, тем самым снижая риск многочисленных стероид-ассоциированных осложнений, особенно актуальных для растущего детского организма [49]. Внедрение такролимуса, а также появление в сере-

дине 1990-х годов нового класса иммуносупрессантов – препаратов микофеноловой кислоты (в частности, микофенолата мофетил, одобренный FDA в 1995 году), которые эффективно дополняли действие ингибиторов кальциневрина, позволило практически полностью вытеснить из протоколов иммуносупрессии такие более токсичные и менее селективные цитостатические препараты, как азатиоприн [50, 51].

Кроме того, нельзя не отметить существенный прогресс, достигнутый в 1990-е годы в области профилактики и лечения инфекционных осложнений, которые оставались одной из ведущих причин заболеваемости и смертности после трансплантации. В частности, была разработана и внедрена эффективная стратегия профилактики и упреждающей терапии цитомегаловирусной (CMV) инфекции, основанная на регулярном мониторинге вирусной нагрузки (антигенемии pp65 или ДНК CMV методом ПЦР) с последующим своевременным началом противовирусной терапии ганцикловиром или фоскарнетом при выявлении признаков репликации вируса [52, 53]. Это позволило значительно снизить частоту развития CMV-болезни и улучшить исходы трансплантации, особенно у серонегативных реципиентов, получивших орган от серопозитивного донора.

1990-е годы стали периодом консолидации достижений предыдущих десятилетий и одновременно временем впечатляющих инноваций, которые окончательно утвердили трансплантацию печени как стандартный и высокоэффективный метод лечения. И вновь педиатрическая трансплантология играла в этом процессе одну из ключевых ролей, стимулируя поиск и внедрение самых передовых технологий и подходов.

СОВРЕМЕННАЯ ЭРА: С 2000-х ГОДОВ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

В современную эру педиатрическая трансплантация вошла уже как высокоэффективный метод с широким арсеналом возможностей. Однако несмотря на эти успехи, к началу XXI века был накоплен ряд трудноразрешимых вопросов – начиная с ограниченной доступности этого вида медицинской помощи, сосредоточенной в небольшом числе специализированных центров, и заканчивая несформированной политикой распределения органов посмертных доноров. Дефицит донорских органов обострялся по мере роста числа пациентов, нуждающихся в трансплантации [56]. В течение последних 25 лет количество педиатрических трансплантаций печени в мире существенно возросло, и наряду с традиционными лидерами (США и страны Западной Европы) на мировую арену вышли новые государства, демонстрирующие впечатляющие результаты – Китай, Россия, Турция, Япония, Южная Корея, Иран и

Индия, где созданы и успешно развиваются крупные центры трансплантации печени, в том числе детской [57, 58]. Отдельного внимания заслуживает созданная под руководством С.В. Готье программа детской трансплантации печени в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. На сегодняшний день в центре выполняется ежегодно более 110 педиатрических трансплантаций, что составляет до 95% пересадок печени несовершеннолетним реципиентам. Таким образом, клиника стала одним из мировых лидеров данного направления.

Совершенствование аллокации донорских органов

Одним из важнейших направлений работы по оптимизации использования ограниченного ресурса донорских органов в начале 2000-х годов стало внедрение объективных, стандартизированных систем оценки тяжести состояния пациентов в листе ожидания и приоритизации их очередности. Модель оценки терминальной стадии заболевания печени (Model for End-Stage Liver Disease, MELD), основанная на объективных лабораторных показателях (билирубин, МНО, креатинин), была внедрена в США в 2002 году в ответ на растущую смертность пациентов в листе ожидания и необходимость более справедливого распределения органов [59, 60]. Практически одновременно для детей в возрасте до 12 лет была разработана и внедрена адаптированная шкала – PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), которая помимо лабораторных параметров учитывала такие важные для педиатрической популяции факторы, как отставание в росте, уровень альбумина и возраст ребенка [61]. Внедрение системы MELD/PELD практически сразу дало положительные результаты: в США удалось существенно снизить смертность в листе ожидания, особенно среди детей младшего возраста, для которых ожидание трансплантата наиболее критично [62, 63]. Вслед за США системы, основанные на принципах MELD и PELD, или их национальные модификации были приняты и внедрены во многих других странах и регионах мира, что способствовало большей прозрачности и объективности процесса аллокации [59].

Параллельно с внедрением объективных шкал оценки тяжести состояния были предприняты и другие организационные усилия по приоритизации именно педиатрических пациентов в листах ожидания. Во многих национальных и региональных системах аллокации были введены специальные правила или квоты, согласно которым донорские органы подходящего небольшого размера и оптимального качества в первую очередь предлагаются реципиентам детского возраста [64, 65]. Это связано с пониманием того, что для маленьких пациентов

альтернативные методы лечения часто отсутствуют, а промедление с трансплантацией сопряжено с крайне высоким риском необратимых осложнений и гибели. Педиатрические кандидаты часто получают дополнительные баллы к своему расчетному баллу MELD/PELD или имеют приоритетный доступ к органам от молодых доноров.

Важным аспектом оптимизации использования донорского пула стало также более широкое внедрение технологии сплит-трансплантации. Некоторые страны, столкнувшись с выраженным дефицитом органов, внедрили политику обязательного рассмотрения возможности разделения печени от подходящих доноров для двух реципиентов. Например, в Италии действует правило, предписывающее по возможности выполнять сплит-трансплантацию, если возраст донора не превышает 60 лет и качество органа позволяет это сделать. Благодаря такой целенаправленной политике и активной работе трансплантологических центров в Италии за период с 1993-го по 2019 год был накоплен колоссальный опыт – более 1700 выполненных сплит-операций. При этом анализ этого обширного материала продемонстрировал прогрессивное улучшение результатов как для взрослых, так и для педиатрических реципиентов по мере накопления опыта и совершенствования техники [66, 67]. Этот опыт наглядно демонстрирует, что активное применение сплит-технологии, особенно *in situ* сплиттинга, является эффективным способом увеличения числа доступных трансплантатов для детей.

Пути расширения донорского пула

Помимо совершенствования систем аллокации и активного внедрения сплит-трансплантации ключевой стратегией, во многом определившей облик современной педиатрической трансплантации печени, стало широкое развитие программ прижизненного донорства фрагментов печени. Особенно ярко эта тенденция проявилась в странах Азии и Ближнего Востока, где в настоящее время подавляющее большинство педиатрических трансплантаций выполняется именно от живых родственных доноров [68, 69]. Так, в Японии на долю таких операций приходится более 98% всех случаев трансплантации печени у детей. Это обусловлено как культурными особенностями, так и длительно существовавшими законодательными ограничениями на изъятие органов у умерших детей; лишь в 2010 году в Японии был изменен закон, обеспечивший легитимность посмертного донорства органов от доноров младше 15 лет [70]. Схожая ситуация наблюдается и в Южной Корее, где выраженный дефицит посмертных донорских органов успешно компенсируется активным привлечением живых доноров, что позволяет достигать одних из лучших в мире показателей выживаемости пациентов в листе ожидания и результатов трансплантации [68]. В про-

тивоположность этому в странах Северной Америки и Западной Европы по-прежнему преобладает использование органов от посмертных доноров, что стало возможным благодаря хорошо развитой и отлаженной сети организационных структур (таких как Eurotransplant, UNOS и др.) и высокому уровню доверия общества к программам органного донорства [68, 71]. Тем не менее и в этих регионах родственное донорство остается важным и востребованным ресурсом, особенно для педиатрических пациентов: например, в США ежегодно выполняется до нескольких сотен таких операций детям, главным образом в неотложных ситуациях или при отсутствии подходящего посмертного донора [71].

Законодательные различия в разных странах также оказывают существенное влияние на доступность донорских органов. В большинстве европейских стран действует так называемая презумпция согласия (*opt-out system*), при которой каждый гражданин по умолчанию считается потенциальным донором органов после смерти, если он при жизни не выразил явного отказа. Такая система, как правило, способствует увеличению числа посмертных доноров [72]. Напротив, во многих странах Азии, а также в США, принята система испрошенного согласия (*opt-in system*), когда для донорства необходимо явное согласие, данное человеком при жизни, или его ближайшими родственниками после смерти. В сочетании с определенными культурными и религиозными барьерами это может затруднять реализацию программ посмертного донорства [72]. Для преодоления дефицита органов в некоторых странах Европейского Союза помимо упомянутой обязательной политики рассмотрения сплит-трансплантации активно используется система международного обмена органами через такие организации, как Eurotransplant и Scandiatransplant, особенно в случаях острой печеночной недостаточности или для высокосенсибилизированных пациентов [72, 73].

AB0-несовместимая трансплантация печени

Преодоление иммунологического барьера, связанного с несовместимостью по группе крови (система AB0), стало еще одним значительным достижением современной трансплантологии, особенно актуальным для педиатрической практики, где поиск совместимого по размеру и группе крови донора может быть крайне затруднен. Изначально AB0-несовместимая трансплантация печени (AB0i TP) считалась процедурой с чрезвычайно высоким риском из-за высокой вероятности развития сверхострого гуморального отторжения, а также повышенной частоты сосудистых (тромбоз печеночной артерии) и билиарных осложнений [74, 75]. Однако начиная с 2000-х годов

благодаря разработке и внедрению новых протоколов десенсибилизации, включающих плазмаферез (для удаления предрасполагающих антигрупповых антител), применение моноклональных антител против В-лимфоцитов (ритуксимаб), иммуноадсорбцию специфических антител и внутривенное введение высоких доз человеческого иммуноглобулина (ВВИГ), а в некоторых случаях и спленэктомии, результаты АВ0i ТП значительно улучшились [76, 77]. Эти комплексные подходы позволили эффективно снижать титры антигрупповых антител (изоагглютининов) до безопасного уровня и минимизировать риск антитело-опосредованного отторжения, сделав АВ0i ТП вполне жизнеспособной и эффективной опцией, особенно в условиях острого дефицита донорских органов или при необходимости срочной трансплантации [78].

Современные протоколы АВ0-несовместимой трансплантации печени могут варьироваться в зависимости от конкретного трансплантационного центра и исходного титра антигрупповых антител у реципиента, но, как правило, они включают комбинацию нескольких методов, направленных на снижение продукции и удаление циркулирующих изоагглютининов, а также на модуляцию В-клеточного ответа. Например, в исследовании Gelbart et al. (2018) был описан титр-зависимый подход к ведению педиатрических пациентов при АВ0i ТП: при высоких исходных титрах изоагглютининов ($\geq 1 : 32$) применялась усиленная иммуносупрессивная терапия, включающая пред- и посттрансплантационный плазмаферез, ритуксимаб в дозе 375 мг/м² и ВВИГ в дозе 1 г/кг [79]. Большой и успешный опыт АВ0i ТП у детей накоплен и в российских центрах, в частности в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, где был разработан собственный протокол. Согласно этому протоколу, пограничным считается титр антигрупповых антител 1 : 8, а основными инструментами преодоления групповой несовместимости являются трансфузия свежезамороженной плазмы группы АВ(IV) (не содержащей анти-А и анти-В антител), применение ритуксимаба и проведение сеансов плазмафереза [80]. Такой подход продемонстрировал результаты, сопоставимые с АВ0-совместимыми трансплантациями, в том числе и по частоте развития сосудистых и билиарных осложнений. Важным компонентом ведения таких пациентов является регулярный мониторинг титров антигрупповых антител как до, так и после трансплантации для своевременной оценки иммунного ответа и коррекции терапии при необходимости [77, 79]. И вновь именно острая потребность в спасении жизни детей, для которых не удавалось найти АВ0-совместимого донора в критической ситуации, послужила мощным стимулом для разработки и внедрения этих сложных и ресурсоемких технологий.

Хирургические аспекты и современные вызовы

Несмотря на значительный прогресс, в XXI век педиатрическая трансплантация печени вошла с определенным багажом не до конца решенных хирургических вопросов и новых вызовов. Одной из таких проблем, сохраняющей свою актуальность и по сей день, особенно у детей первого года жизни, является синдром избыточного по размеру трансплантата (*large-for-size syndrome*). Это состояние по сути является частным случаем абдоминального компартмент-синдрома и может приводить к тяжелым последствиям, включая дыхательную недостаточность из-за высокого стояния диафрагмы, снижение перфузии трансплантата вследствие сдавления его сосудов и нарушение висцерального кровотока в целом [81, 82]. Для профилактики и лечения этого синдрома был предложен ряд хирургических решений, таких как использование моноsegmentарных трансплантатов (например, только II или III сегмента печени) или трансплантация гиперредуцированных графтов, когда выполняется дополнительная резекция части стандартной левой латеральной секции. Однако такой подход имеет свои ограничения, связанные с технической сложностью формирования адекватных сосудистых и билиарных анастомозов при очень малом размере графта, а также со значительным увеличением площади раневой поверхности на трансплантате, что повышает риск кровотечения и инфекционных осложнений [83].

Гипоплазия воротной вены, часто встречающаяся у детей с билиарной атрезией (наиболее частое показание к трансплантации печени в детском возрасте), представляет собой еще одну серьезную хирургическую задачу. Адекватная реконструкция портального кровотока критически важна для функции трансплантата и выживаемости пациента. Для преодоления этой проблемы применяются различные сложные реконструктивные техники. В исследовании Hwang et al. (2013) описана успешная техника использования сосудистого интерпозиционного графта (например, сегмента подвздошной вены донора) у младенца с тяжелой гипоплазией воротной вены [84]. В работе Namgoong et al. (2021) детализированы несколько альтернативных методов, включая использование венозного гомографта с формированием инвертированного Т- или Y-образного разреза для создания широкого анастомоза, продольное рассечение собственной воротной вены реципиента для увеличения диаметра анастомоза или использование ветвей собственной воротной вены для создания сосудистой «заплаты» (*patch*-пластика), компенсирующей размерное несоответствие [85]. Эти методики направлены на обеспечение адекватного ламинарного кровотока в трансплантат и снижение риска тромбоза воротной

вены, частота которого в педиатрической практике, по данным того же исследования, может достигать 9% и является грозным осложнением [85].

Определенный вызов с точки зрения хирургической сложности представляют также ретрансплантации, особенно выполняемые в отдаленные сроки после первичной операции. Повторные трансплантации печени необходимы при развитии необратимой хронической дисфункции первичного трансплантата, вызванной хроническим отторжением, неразрешимыми сосудистыми или билиарными осложнениями, а также при рецидиве основного заболевания в пересаженной печени. Такие операции технически чрезвычайно сложны из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости, измененной анатомии сосудов и желчных протоков и часто отсутствия четких анатомических слоев для диссекции. Все это ассоциируется с высоким риском массивной интраоперационной кровопотери, повреждения окружающих органов и структур и увеличением частоты послеоперационных осложнений [86, 87].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И БУДУЩЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ

На рубеже 2010-х и 2020-х годов ряд перспективных технологий, разрабатывавшихся в экспериментальных условиях, начал активно внедряться в клиническую практику, в том числе и в педиатрическую трансплантацию. В частности, следует отметить бурное развитие методов динамической машинной перфузии органов *ex vivo*. Исследование MacConmara et al. (2020) демонстрирует, что нормотермическая машинная перфузия (НМП) способна улучшать качество трансплантатов, полученных от так называемых субоптимальных доноров (например, доноров с расширенными критериями или после остановки кровообращения), и даже позволяет проводить безопасное *ex situ* разделение печени (сплиттинг) с сохранением высокой функциональной активности обоих фрагментов [88]. Согласно данным Voteyn et al. (2022), НМП может существенно увеличить использование субоптимальных донорских органов, в том числе от доноров после циркуляторной смерти, и позволяет успешно выполнять сплит-трансплантацию с получением качественного трансплантата для ребенка [89]. Дополнительным преимуществом такого подхода к разделению печени является возможность объединения достоинств *in situ* и *ex situ* сплиттинга: точная идентификация всех сосудистых и билиарных структур на перфузируемом органе, возможность более прецизионного и безопасного разделения паренхимы в условиях операционной трансплантационного центра, превосходная визуализация и отсутствие риска кровотечения у донора. Однако высокая стоимость оборудования и расходных мате-

риалов, потенциальные риски развития серьезных билиарных осложнений (особенно при использовании изначально маргинальных трансплантатов) и определенные организационные и институциональные барьеры пока ограничивают широкое внедрение этой многообещающей технологии, требуя дальнейших исследований и накопления опыта [90].

В области прижизненного донорства фрагментов печени также произошли значительные технологические прорывы. Первую полностью лапароскопическую левостороннюю латеральную секторэктомию у живого донора для трансплантации ребенку выполнил в 2002 году профессор Daniel Cherqui и его команда во Франции [91]. С тех пор сначала достаточно осторожно, а к началу 2020-х годов уже довольно широко и уверенно, начал применяться мини-инвазивный подход к операциям у доноров печени, включая как чисто лапароскопические, так и робот-ассистированные вмешательства [92–94]. Внедрение мини-инвазивных технологий позволило существенно снизить интраоперационную кровопотерю у доноров, уменьшить выраженность послеоперационного болевого синдрома, сократить сроки пребывания в стационаре и ускорить реабилитацию, при этом постепенно сравнявшись по времени операции с традиционной открытой хирургией и не приводя к увеличению числа специфических осложнений при накоплении центром достаточного опыта [95].

Более того, на сегодняшний день уже несколько ведущих трансплантационных команд в мире пошли на беспрецедентный шаг по выполнению полностью робот-ассистированных и даже полностью лапароскопических операций по имплантации фрагментов печени у реципиентов, в том числе и у детей. Уже опубликованы первые обнадеживающие результаты этих пионерских работ [96, 97]. Такой полностью мини-инвазивный подход к трансплантации печени представляется технически выполнимым в условиях высокоспециализированных центров с большим опытом как в продвинутой лапароскопической хирургии, так и в трансплантации печени. Однако он остается достаточно затратным с точки зрения стоимости оборудования и расходных материалов, а также требует значительного времени на выполнение самого хирургического вмешательства и специальной подготовки всей хирургической бригады [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИСТОРИЧЕСКИЕ УРОКИ

Педиатрическая трансплантация печени к настоящему моменту прошла впечатляющий и сложный путь развития, превратившись из экспериментальной процедуры с непредсказуемым исходом в стандартный и высокоэффективный метод лечения жизнеугрожающих заболеваний печени у детей. Уникальным и заслуживающим особого внимания феноменом остается тот факт, что на протяжении всей истории

становления и развития этого направления именно педиатрическая трансплантация печени неоднократно становилась не просто «потребителем» уже существующих технологий, а подлинным драйвером инноваций, который из раза в раз позволял выходить на новый уровень понимания и возможностей в этой сложнейшей области медицины. Так, самая первая в мире попытка клинической трансплантации печени человеку и первый относительно успешный опыт, давший пациенту несколько месяцев жизни, были предприняты именно у детей [4, 14]. Внедрение и широкое распространение методик редукции печеночного трансплантата, а затем и технологии сплит-трансплантации, позволивших преодолеть критический дефицит донорских органов для маленьких пациентов, были напрямую продиктованы нуждами педиатрической практики [23, 38]. Разработка и освоение трансплантации фрагментов печени от живых родственных доноров, включая технически сложнейшие операции по пересадке правой доли печени, также во многом были стимулированы необходимостью спасения детей, для которых другие опции отсутствовали [29, 43]. Преодоление барьера АВ0-несовместимости, открывшее новые горизонты для пациентов, ранее считавшихся некурабельными, также активно разрабатывалось и внедрялось в педиатрических популяциях [77, 79]. Наконец, даже современные мини-инвазивные подходы к операциям у доноров и реципиентов находят свое применение и развитие в контексте педиатрической трансплантации [91, 96]. Эта тенденция выглядит особенно примечательной на фоне большинства других хирургических и трансплантационных направлений, где, как правило, наблюдается иная картина: новые технологии и методики сначала разрабатываются, апробируются и внедряются у взрослых пациентов, и лишь затем, по мере накопления опыта и подтверждения безопасности, постепенно адаптируются для использования в педиатрии.

Современная эра отнюдь не представляется эпохой окончательно решенной проблемы детской трансплантации печени. Напротив, с накоплением опыта и широким внедрением этого метода помощи терминальным больным возникает все больше новых вызовов и нерешенных задач. И самым общим и очевидным из них является непрерывный поиск путей дальнейшего улучшения как краткосрочных, так и, что особенно важно, отдаленных результатов трансплантаций. Постоянно растущая когорта пациентов, успешно перешагнувших рубеж второго и даже третьего десятилетия после операции, акцентирует внимание клиницистов и исследователей не только на показателях выживаемости пациентов и трансплантатов, но и на таких аспектах, как качество жизни, когнитивное развитие, полноценная социальная и профессиональная интеграция быв-

ших реципиентов [99, 100]. Разработка и внедрение подходов к персонализированной иммуносупрессии, управляемой индивидуальными биомаркерами и направленной на минимизацию побочных эффектов при сохранении надежной защиты от отторжения, а также создание систем таргетной профилактики и лечения специфических посттрансплантационных осложнений, таких как сосудистые и билиарные проблемы, уже сегодня формируют новый стандарт ведения этих пациентов. Проблема инфекционной безопасности стоит особенно остро в современную эпоху на фоне непрерывно эволюционирующих патогенных микроорганизмов и стремительного распространения панрезистентной флоры. Снижение долгосрочных кумулятивных рисков, связанных с многолетней иммуносупрессивной терапией, таких как нефротоксичность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и повышенный риск развития злокачественных новообразований, все еще остается серьезной клинической задачей, требующей мультидисциплинарного подхода и разработки новых стратегий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 Dec; 117: 659–676.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968 Sep; 168 (3): 392–415.
3. Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant.* 2002; 6 (4): 312–320.
4. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984; 96 (3): 367–370.
5. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Whittington PF, Zucker AR, Baker AL et al. Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in children. *Ann Surg.* 1988; 208 (4): 410–420.
6. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) – a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir.* 1988; 373 (2): 127–130.
7. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med.* 1990; 322 (21): 1505–1507.
8. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M, Latinne D, Reding R, Gianello P et al. Present experiences in a series of 26 AB0-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* 1987; 19 (1 Pt 1): 748–750.

9. Tokunaga Y, Tanaka K, Fujita S et al. Living donor liver transplantation across ABO incompatibility. *Transplant Proc.* 1999; 31 (1–2): 450–452.
10. Mazza G, De Coppi P, Gissen P et al. The history of liver transplantation. *Pediatr Surg Int.* 2020; 36 (10): 1137–1145.
11. Bishop GA, Bowen DG, Bertolino P. The liver: a special case for transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7 (6): 440–451.
12. Starzl TE. The saga of liver transplantation, with particular reference to children. *J Pediatr Surg.* 1993; 28 (11): 1469–1478.
13. Демихов ВП. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 1960; 260. Demikhov VP. Peresadka zhiznennno vazhnykh organov v eksperimente. М.: Medgiz, 1960; 260.
14. Глянцев СИ. Владимир Петрович Демихов (к 100-летию со дня рождения). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; (3): 66–77. Glyantsev SP. Vladimir Petrovich Demikhov (k 100-letiyu so dnya rozhdeniya). Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2016; (3): 66–77.
15. Starzl TE, Iwatsuki S, Todo S et al. Historical perspective of liver transplantation at Children's Hospital of Pittsburgh. *J Japan Surg Soc.* 1990; 91 (10): 1759–1765.
16. Fung JJ, Abu-Elmagd K, Jain A et al. A long-term analysis of 3000 liver transplantations at the University of Pittsburgh: a triumph of clinical and basic science. *Ann Surg.* 1997; 226 (4): 429–440.
17. Calne RY. A new lease on life: the history of transplantation. *Transpl Immunol.* 2004; 13 (4): 259–263.
18. Esquivel CO, Iwatsuki S, Gordon RD, Marsh WW Jr, Koneru B, Makowka L et al. Liver transplantation for biliary atresia. Long-term follow-up of 85 patients. *Gastroenterology.* 1987; 93 (5): 1117–1120.
19. Borel JF. Ciclosporin and its future. *Clin Transplant.* 1990; 1–8.
20. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet.* 1978; 2 (8104-5): 1323–1327.
21. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med.* 1981; 305 (5): 266–269.
22. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation – June 20–23, 1983. *Hepatology.* 1984; 4 (1 Suppl): 107S–110S.
23. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Gordon RD, Esquivel CO. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1985; 5 (4): 334–343.
24. Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV et al. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg.* 1998; 228 (3): 411–420.
25. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg.* 1990; 212 (3): 368–375.
26. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg.* 1991; 214 (4): 428–437.
27. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg.* 1993; 217 (1): 82–91.
28. Makuuchi M, Kawarazaki H, Iwanaka T, Kamada N, Takayama T, Kumon M. Living related liver transplantation. *Surg Today.* 1992; 22 (4): 297–300.
29. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet.* 1994; 343 (8907): 1233–1234.
30. Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation.* 1994; 57 (7): 1127–1130.
31. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg.* 1997; 226 (3): 261–269.
32. Rogiers X, Malago M, Gawad K, Jauch KW, Olausson M, Knoefel WT et al. In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg.* 1996; 224 (3): 331–339.
33. Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H, Castaing D, Majno P, Adam R, Johann M. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. *Ann Surg.* 1996; 224 (6): 737–746.
34. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg.* 1999; 229 (3): 313–321.
35. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989; 2 (8661): 497.
36. Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K, Kumada K, Yamaoka Y, Kobayashi N et al. An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives. Initial clinical experiences in 20 pediatric liver transplantations from living relatives as donors. *Ann Surg.* 1992; 216 (5): 547–553.
37. Inomata Y, Tanaka K, Uemoto S, Ozaki N, Okajima H, Yamaoka Y. Living donor liver transplantation: an 8-year experience with 379 consecutive cases. *Transplant Proc.* 1999; 31 (1–2): 381.
38. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg.* 1990; 212 (1): 14–22.
39. Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps Declere A, Saliba F, Samuel D. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg.* 1989; 76 (7): 722–724.
40. Otte JB, de Ville de Goyet J, Alberti D, Balladur P, de Hemptinne B. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. *Surgery.* 1990; 107 (6): 605–612.
41. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic

- grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg.* 1990; 212 (3): 368–375.
42. Otte JB, de Ville de Goyet J, Sokal E, Alberti D, Moulin D, de Hemptinne B et al. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg.* 1990; 211 (2): 146–157.
43. Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y et al. Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg.* 1998; 227 (2): 269–274.
44. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA et al. Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation.* 1999; 68 (6): 798–803.
45. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001; 7 (7): 567–580.
46. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation.* 2002; 74 (2): 173–181.
47. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002; 8 (9): 851–858.
48. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5 (2): 307–313.
49. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006; 6 (4): 783–790.
50. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008; 8 (2): 419–425.
51. Rana A, Pallister ZS, Halazun K, Cotton RT, Guiteau JJ, Nalty CC et al. Pediatric liver transplant center volume and the likelihood of transplantation. *Pediatrics.* 2015; 136 (1): e99–e107.
52. 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.
53. Otte JB, Reding R, de Ville de Goyet J, Sokal E, Lerut J, Janssen M et al. Experience with living related liver transplantation in 63 children. *Acta Gastroenterol Belg.* 1999; 62 (3): 355–362.
54. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonaro D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (6): 648–674.
55. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015; 7 (11): 1509–1520.
56. Emre S, Ummann V. Split liver transplantation: an overview. *Transplant Proc.* 2011; 43 (3): 884–887.
57. Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (39): 11003–11015.
58. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, De Feo T, Fassati LR, Mazzaferro V et al. NITp Liver Transplantation Working Group. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl.* 2006; 12 (3): 402–410.
59. Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg.* 2004; 239 (2): 172–181.
60. Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010. *Arch Surg.* 2011; 146 (9): 1052–1059.
61. Doyle MB, Maynard E, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg.* 2013; 217 (1): 102–112.
62. Cauley RP, Vakili K, Fullington N, Potanos K, Graham DA, Finkelstein JA, Kim HB. Deceased-donor split-liver transplantation in adult recipients: is the learning curve over? *J Am Coll Surg.* 2013; 217 (4): 672–684.e1.
63. Maggi U, De Feo TM, Andorno E, Cillo U, De Carlis L, Colledan M et al. Liver Transplantation Nord Italia Transplant program (NITp) Working Group. Fifteen years and 382 extended right grafts from deceased donors: a multicenter study on donor and recipient outcomes. *Liver Transpl.* 2015; 21 (4): 500–508.
64. Lauterio A, Di Sandro S, De Carlis R, Ferla F, Buscemi V, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (43): 6347–6355.
65. Eurotransplant Manual. Chapter 5: ET Liver Allocation System (ELAS). Version 9.0. 2021. URL: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/03/H5-Liver.pdf> (дата обращения/ date of access: 14.05.2025).
66. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies. Policy 9: Allocation of Livers and Liver-Intestines. 2022. URL: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf (дата обращения/ date of access: 14.05.2025).
67. Lauterio A, Di Sandro S, Gruttadauria S, Spada M, Di Benedetto F, Baccarani U et al. Donor pool expansion in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2019; 51 (1): 9–16.
68. Kasahara M, Sakamoto S, Umeshita K. Current status of living donor liver transplantation in Asia. *Transplantation.* 2024; 108 (1): 35–43.
69. Lee SG. A complete survey of living donor liver transplantation in Korea. *J Korean Med Sci.* 2015; 30 (12): 1731–1738.

70. Toida C, Mogushi K, Hoshino K et al. Current status and future prospects of pediatric organ transplantation in Japan. *Pediatr Transplant.* 2016; 20 (6): 756–765.
71. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2024; 24 (2S): S1–S74.
72. Silva HT Jr, Felipe CR, Ferreira GF. Organ donation and transplantation: a global perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2025; 40 (1): 21–29.
73. Cohen J, Stolk E, Wouters O et al. The impact of presumed consent legislation on deceased organ donation: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *BMJ Open.* 2016; 6 (5): e010229.
74. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M et al. Present experiences in a series of 26 AB0-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* 1987; 19 (1 Pt 1): 700–702.
75. Tanabe M, Kawachi S, Obara H et al. Current progress in AB0-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40 (5): 457–464.
76. Egawa H, Teramukai S, Haga H et al. Impact of rituximab on immunity in AB0-incompatible living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2014; 97 (1): 65–72.
77. Song GW, Lee SG, Hwang S et al. AB0-incompatible adult living donor liver transplantation: a new era. *Liver Transpl.* 2016; 22 (2): 179–196.
78. Lee CF, Cheng CH, Wang YC et al. Outcomes of AB0-incompatible pediatric living donor liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Transplant.* 2020; 24 (3): e13683.
79. Gelbart M, Hawthorne K, Wright M et al. AB0-incompatible deceased donor pediatric liver transplantation: Novel titer-based management protocol and outcomes. *Pediatr Transplant.* 2018; 22 (5): e13216.
80. Gautier SV, Monakhov AR, Tsirolnikova OM et al. AB0-Incompatible Liver Transplantation in Children: Single Center Experience. *Transplantation.* 2020; 104 (S3): S550.
81. Emre S, Umman V. Large-for-size syndrome in pediatric liver transplantation: A comprehensive review. *Pediatr Transplant.* 2019; 23 (7): e13561.
82. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. Impact of graft-size mismatching on pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2000; 69 (1): 127–132.
83. Miller CM, Nakaji K, Molmenti EP et al. The reduced-size liver transplant. Techniques and applications. *Transplantation.* 1993; 56 (3): 561–566.
84. Hwang S, Lee SG, Kim KH et al. Surgical reconstruction of portal vein hypoplasia in pediatric living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19 (5): 534–541.
85. Namgoong JM, Hwang S, Park GC et al. Portal vein reconstruction techniques in pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia with portal vein hypoplasia: A pictorial essay. *Korean J Radiol.* 2021; 22 (1): 85–95.
86. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E et al. Decision for retransplantation of the liver: an experienced-based approach. *Ann Surg.* 2002; 236 (6): 713–721.
87. Mehrabi A, Fonouni H, Schemmer P et al. Retransplantation of the liver: a single-center experience of 150 patients. *Clin Transplant.* 2008; 22 (3): 347–359.
88. MacConmara M, Hobeika L, Vachharajani N et al. Normothermic machine perfusion: The future of liver preservation. *Curr Transplant Rep.* 2020; 7 (1): 38–46.
89. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A et al. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion for Enhanced Organ Preservation in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2022; 28 (3): 518–529.
90. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV et al. Normothermic machine perfusion in liver transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2019; 154 (6): 481–489.
91. Cherqui D, Soubrane O, Husson E et al. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. *Lancet.* 2002; 359 (9304): 392–396.
92. Soubrane O, Perdigo F, Goumard C et al. Laparoscopic living donor left lateral sectionectomy: a new standard practice for pediatric transplantation. *Ann Surg.* 2015; 261 (6): 1071–1076.
93. Kim KH, Kang SH, Jung DH et al. Initial experiences with 100 cases of purely laparoscopic living-donor hepatectomy. *Br J Surg.* 2017; 104 (12): 1648–1657.
94. Broering DC, Elsheikh Y, Nagy K et al. Robotic-assisted versus laparoscopic live donor hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2021; 73 (6): 2035–2045.
95. Rhu J, Choi GS, Kim JM et al. Feasibility of totally laparoscopic living donor hepatectomy for adult-to-adult living donor liver transplantation: A prospective pilot study. *Am J Transplant.* 2018; 18 (5): 1249–1255.
96. Suh KS, Hong SK, Yi NJ et al. Pure laparoscopic living donor hepatectomy and recipient hepatectomy for pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018; 24 (10): 1443–1448.
97. Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS. Robotic-assisted pediatric liver transplantation: The next frontier? *Pediatr Transplant.* 2021; 25 (1): e13871.
98. Giulianotti PC, Addeo P, Bianco FM. Robotic liver surgery: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18 (1): 1–10.
99. Fredericks EM, Bucuvalas JC, Alonso EM et al. Patient-reported outcomes in pediatric liver transplant recipients: A systematic review. *Liver Transpl.* 2016; 22 (8): 1149–1169.
100. Annunziato RA, Bucuvalas JC, Stuber ML. Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients: a meta-analysis. *Pediatr Transplant.* 2008; 12 (1): 70–77.

Статья поступила в редакцию 11.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 11.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-46-54

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТОКОЛОВ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ERAS) В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, М.М. Насыров, Д.Р. Сабиров

Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

Введение. Трудности, связанные с предоперационной подготовкой, самой операцией и послеоперационной реабилитацией, делают трансплантацию печени одним из самых сложных хирургических вмешательств как с технической, так и с логистической точки зрения. Внедрение протоколов ускоренного восстановления после хирургических операций (ERAS) революционизировало периоперационную помощь в различных хирургических специальностях, значительно улучшив результаты лечения и снизив затраты на здравоохранение. Использование протоколов ERAS у реципиентов печени является редким явлением, характеризующимся значительной вариабельностью подходов между учреждениями. **Целью** написания данного обзора являлись обобщения знаний и описание текущего статуса развития направления ускоренного восстановления после хирургических операций по протоколам ERAS у реципиентов печени. **Материалы и методы.** Был проведен поиск научной литературы по ключевым словам: ERAS, LIVER TRANSPLANTATION. В обзор включены источники по релевантной тематике, среди которых были обзорные статьи, клинические испытания, обсервационные исследования и исследования «случай–контроль». **Заключение.** Протоколы ERAS в трансплантации печени направлены на оптимизацию восстановления, улучшение результатов и снижение риска развития осложнений. Каждый случай трансплантации печени уникален, и протоколы ERAS должны быть адаптированы с учетом состояния пациента, характеристик донора и особенностей самой операции.

Ключевые слова: трансплантация печени, реабилитация, ускоренное восстановление после хирургического вмешательства, ERAS.

IMPLEMENTATION OF ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS) PROTOCOLS IN LIVER TRANSPLANTATION

K.O. Semash, T.A. Dzhanbekov, M.M. Nasyrov, D.R. Sabirov

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

Background. Liver transplantation (LT) is one of the most complex surgical procedures, presenting significant challenges in preoperative preparation, intraoperative management, and postoperative rehabilitation. These complexities make it demanding both technically and logistically. The introduction of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols has revolutionized perioperative care across numerous surgical disciplines, leading to improved patient outcomes and reduced healthcare costs. However, the application of ERAS protocols in LT remains limited and inconsistent, with considerable variation in implementation strategies across institutions. **Objective:** to summarize current knowledge and assess an overview of implementation and outcomes of ERAS protocols in LT recipients. **Materials and methods.** A structured literature search was conducted using the keywords «ERAS» and «liver transplantation» across major scientific databases. The review included a range of relevant publications, including review articles, clinical trials, observational studies, and case-control studies. **Conclusion.** ERAS protocols in LT are designed to optimize postoperative recovery, improve clinical outcomes, and minimize the risk of complications. Given the complexity and individuality of each LT case, ERAS pathways must be carefully tailored to the recipient's clinical condition, donor characteristics, and intraoperative variables.

Keywords: liver transplantation, rehabilitation, enhanced recovery after surgery, ERAS.

Для корреспонденции: Семаш Константин Олесяевич. Адрес: Узбекистан, 100171, Ташкент, Яшнабадский р-н, ул. Паркентская, д. 294.

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

Corresponding author: Konstantin Semash. Address: 294, Parkenskaya str., Yashnobod District, Tashkent, 100171, Uzbekistan.

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

ВВЕДЕНИЕ

Периоперационное ведение пациентов, которые переносят трансплантацию печени, достигло высокого уровня за последние десятилетия, что привело к улучшению результатов, снижению заболеваемости и смертности, а также повышению качества жизни пациентов [1]. Однако число хронических заболеваний печени, которые ежегодно становятся причиной около 2 миллионов смертей во всем мире, продолжает увеличиваться [2]. По мере расширения показаний к трансплантации печени прогнозируется рост спроса на данную процедуру на 10% в течение следующих 10 лет; совокупные затраты на лечение увеличатся на 50% в течение следующих 20 лет [3]. Необходимость внедрения протоколов ускоренного восстановления после хирургических вмешательств (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) в трансплантации печени обусловлена ожидаемым увеличением числа пациентов, нуждающихся в этой процедуре, и ростом связанных с ней затрат.

Концепция ERAS была разработана в 1990-х годах [4], чему способствовали достижения в области малоинвазивной хирургии, использование короткодействующих анестетиков и миорелаксантов, а также регионарных анестезиологических методик [5]. ERAS представляет собой многофакторную программу, основанную на доказательной медицине, направленную на минимизацию ответа организма на хирургический стресс и снижение частоты периоперационных и послеоперационных осложнений, что позволяет сократить продолжительность пребывания в стационаре без увеличения частоты повторных госпитализаций [6]. Успешное внедрение протоколов ERAS продемонстрировано в различных хирургических направлениях, таких как колоректальная хирургия, гинекология, гепатобилиарная хирургия [7–11]. Также в 2022 году был разработан протокол ERAS для применения в трансплантации печени [12]. Данный протокол был оптимизирован на основании ранее разработанного протокола для гепатобилиарной хирургии [13].

Трансплантация печени демонстрирует уникальные сложности при реализации протоколов ERAS, включая предоперационную тяжесть пациентов [14], энцефалопатию [15], длительное время операции, высокую потребность в трансфузии компонентов крови в периоперационном периоде [16] и необходимость применения иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде [17]. В связи с этими факторами внедрение протоколов ERAS при трансплантации печени остается редким среди центров трансплантации, при этом различные учреждения используют индивидуализированные протоколы с разной степенью успеха.

Данный обзор рассматривает основные компоненты протокола ERAS при трансплантации печени, а также проблемы, связанные с реализацией данного протокола. Был проведен поиск научной литературы по ключевым словам ERAS, LIVER TRANSPLANTATION. В обзор включены источники по релевантной тематике, среди которых были обзорные статьи, клинические испытания, обсервационные исследования и исследования «случай–контроль».

КАКИЕ РЕЦИПИЕНТЫ ПЕЧЕНИ МОГУТ БЫТЬ ВКЛЮЧЕНЫ В ПРОТОКОЛ ERAS?

Несмотря на широкое принятие протоколов ERAS в учреждениях и среди специалистов, занимающихся трансплантацией печени, критерии отбора пациентов могут варьироваться. Однако существуют общие соображения, которые позволяют определить пациентов, способных получить положительный эффект от применения протоколов ERAS.

Готовность и приверженность пациента

Участие пациента в программе ERAS требует его готовности и приверженности. Это означает активное его участие в предоперационном обучении и желание соблюдать инструкции по послеоперационной реабилитации. Наличие печеночной энцефалопатии может усложнить реализацию протоколов ERAS, однако пациенты с энцефалопатией 1-й и 2-й степени могут быть включены в программу [12]. Часто упускается из виду социальная и психологическая поддержка, доступная пациенту. Перед операцией необходимо тщательно оценить эти факторы.

Функциональный и нутритивный статус

Следует исключить наличие саркопении и кахексии, а также принять меры для оптимизации нутритивного статуса пациента [17]. Мультиmodalная реабилитация зарекомендовала себя как инновационный подход к повышению физиологических резервов реципиента [18].

Отсутствие кардиопульмональной дисфункции

Кардиопульмональная дисфункция может осложнить внедрение протоколов ERAS из-за повышенного риска периоперационных осложнений, трудностей с назначением инфузионной терапии, особых требований к анестезиологическому пособию и сниженной переносимости физических нагрузок, что напрямую может повлиять на исход операции [12]. Адаптация протокола к потребностям и рискам каждого пациента имеет решающее значение для оптимизации результатов.

Удовлетворительная функция трансплантата

Функция трансплантата играет ключевую роль в успехе трансплантации печени и влияет на процесс ускоренного восстановления после операции [18]. Трансплантат с низкой степенью стеатоза (<30%), оптимальным объемом (соотношение массы трансплантата к массе реципиента [GRWR] >0,8), качественными методами консервации и высоким уровнем хирургической техники является залогом успешной трансплантации [18–21]. Адекватность функции трансплантата должна быть подтверждена разрешением ацидоза, нормализацией печеночных ферментов и улучшением функционального и когнитивного состояния пациента в послеоперационном периоде [20].

В целом большинство принципов протокола ERAS могут быть безопасно применены к большинству реципиентов печени, за исключением случаев острой печеночной недостаточности. Внедрение протоколов ERAS улучшило послеоперационные результаты во всех хирургических специальностях [12]. Протокол ERAS может быть модифицирован или адаптирован в зависимости от индивидуальных клинических потребностей пациента, учитывая требования хирургической команды и лечащих врачей [12].

УСКОРЕННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Вдохновленные успехом протоколов ERAS в других хирургических специальностях, многие трансплантационные центры внедряют элементы ускоренного восстановления в периоперационное ведение пациентов, даже на этапе имплементации программы трансплантации [22]. Неоспоримо доказано, что краткосрочные осложнения, такие как вентилятор-ассоциированная пневмония, острая почечная недостаточность, динамическая кишечная непроходимость и билиарные осложнения, ухудшают выживаемость трансплантата и увеличивают показатели заболеваемости и смертности [23–28]. Интеграция принципов ERAS позволяет снизить частоту краткосрочных послеоперационных осложнений, что способствует улучшению результатов трансплантации печени [12].

Предоперационная подготовка

Предоперационная оценка должна включать тщательное изучение сопутствующих заболеваний пациента, как связанных, так и не зависящих от печеночной недостаточности. Большинство пациентов с хроническими заболеваниями печени физически ослаблены к моменту трансплантации. Саркопения и слабость [29] наблюдаются примерно у половины пациентов, готовящихся к операции. Оптимизация питания перед операцией является ключевым фак-

тором для минимизации осложнений и ускорения восстановления. Для стратификации риска можно использовать шкалы, такие как индекс работоспособности по Карновскому [30], индекс истощенности (Frailty Index) [31] и показатели мышечной массы, рассчитываемые по данным компьютерной томографии [32].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), у пациентов с хроническими заболеваниями печени часто наблюдается как недоедание, так и ожирение [33]. Три рандомизированных контролируемых исследования, посвященные предоперационной коррекции питания, не выявили различий в краткосрочных результатах между исследуемой и контрольной группами [34–36]. Однако целевые предоперационные меры, такие как добавление витамина D и обеспечение необходимого количества калорий и белков, обладают высоким потенциалом для улучшения послеоперационных результатов [36].

Коррекция тяжести состояния пациентов перед операцией имеет решающее значение для улучшения хирургических результатов [12]. Это требует участия мультидисциплинарной команды, включающей хирургов, анестезиологов, гепатологов и других специалистов [12]. Признаки декомпенсации цирроза печени должны быть своевременно выявлены и по возможности устранены [18]. Нет доказательств в поддержку коррекции коагулопатии перед операцией, если только у пациента не проявляются клинические признаки нарушения свертываемости [12].

Скрининг сердечно-легочной системы имеет особое значение у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Помимо распространенных сердечных патологий, таких как ишемическая болезнь сердца и клапанные патологии, у этих пациентов часто встречаются диастолическая дисфункция и электрофизиологические нарушения. Их выявление до операции важно, так как эти состояния могут значительно увеличить риск осложнений в условиях стресса, связанного с трансплантацией [18]. Ультразвуковая диагностика плевральных полостей необходима для исключения гидроторакса на фоне нарушения синтетической функции печени. Гидроторакс у этой группы больных лечится назначением диуретиков, коррекцией белковых нарушений или пункцией/дренированием.

Особое внимание следует уделить выявлению инфекций. Рекомендуется применение профилактических антибиотиков при бактериальных инфекциях, противовирусных препаратов при гепатите В, С, D. Учитывая рост антибиотикорезистентности, скрининг на мультирезистентные патогены, такие как карбапенем-резистентные энтеробактерии, должен быть частью предоперационной подготовки [18].

Почечная недостаточность должна оцениваться с использованием маркеров повреждения почек, таких как цистатин С, NGAL and KIM-1 (если это доступно в клинике), в сочетании с ультразвуковым исследованием, а также расчет скорости клубочковой фильтрации на основании клиренса креатинина. Осторожное расширение объема потребляемой жидкости в сочетании с терапией спланхтическими вазоконстрикторами может давать эффект у некоторых пациентов [12, 18].

Психосоциальная оценка имеет важное значение, так как депрессия наблюдается у 17–57% пациентов, а тревожные расстройства – у 19–55% [37]. Психологические консультации показали улучшение краткосрочных результатов после трансплантации печени в аспекте соблюдения плана лечения, что повлияло на снижение частоты отторжения трансплантата [38]. Также рекомендуется отказ от алкоголя и от курения [38].

Требования к предоперационному голоданию у этих пациентов аналогичны другим хирургическим вмешательствам: шесть часов голодания для твердой пищи и два часа для жидкостей. Продолжительное голодание не рекомендуется. Строгих доказательств «за» или «против» предоперационной углеводной загрузки у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не получено [12].

Интраоперационные меры

Анестезиологические меры

Оптимальный анестезиологический режим играет ключевую роль в ускоренном восстановлении и улучшении краткосрочных результатов после трансплантации печени. Основными задачами анестезиологического обеспечения являются ранняя экстубация, качественное послеоперационное обезболивание и снижение риска дыхательной депрессии. Традиционно считается, что потребность в анестетиках у пациентов, перенесших трансплантацию печени, ниже по сравнению с общей хирургической популяцией [12].

Использование биспектрального индекса или аналогичных мониторов глубины анестезии может помочь определить дозировку ингаляционных анестетиков и опиоидов. Применение короткодействующих опиоидов очевидно способствует ускоренному восстановлению. Полагается, что оптимальная стратегия дозирования опиоидов с уменьшением дозы позволяет ускорить восстановление независимо от выбранного препарата [12].

Традиционно в качестве миорелаксанта выбора использовался бензилизохинолин из-за его внепеченочного метаболизма [39]. Однако с появлением сугаммадекса [40] может быть рассмотрено рутинное использование векурония или рокурония.

Регионарная анестезия, особенно нейраксиальные техники, ранее использовалась с осторожностью из-за выраженной коагулопатии у пациентов с хроническим заболеванием печени. Однако наблюдается растущий интерес к применению регионарной анестезии в этой группе пациентов благодаря ее потенциальным преимуществам в виде уменьшения потребления опиоидов, улучшения гемодинамической стабильности и облегчения послеоперационного болевого синдрома [41, 42]. В некоторых центрах регулярно применяется блокада плоскости поперечной мышцы живота (ТАР-блок) у реципиентов печени без значительных нарушений свертываемости. Эти блокады обеспечивают превосходное интраоперационное обезболивание и способствуют более быстрой экстубации [41].

Адекватная интраоперационная волемическая нагрузка крайне важна для предотвращения послеоперационных осложнений. Следует избегать устойчивой гиперволемии и повышенного центрального венозного давления [12]. Адекватность волемии может оцениваться с помощью минимально инвазивного мониторинга сердечного выброса и корректироваться в зависимости от потребностей пациента и опыта анестезиологической команды. Эмпирическая коррекция коагулопатии должна быть исключена; кровезамещающие препараты следует назначать на основе вискоэластических тестов и клинической оценки [43].

Каждый пациент, перенесший трансплантацию печени, должен быть оценен на возможность ранней экстубации (в течение 3–8 часов после операции). Решение должно приниматься с учетом клинического состояния пациента и доступности ресурсов для мониторинга. Многие исследования показали, что ранняя экстубация после трансплантации печени улучшает краткосрочные результаты [44]. Несмотря на то что нет строгих рекомендаций относительно противопоказаний для ранней экстубации, в некоторых центрах такими факторами являются необходимость в гемотрансфузии >2 доз в час, выраженная вазоплегия, выраженная печеночная энцефалопатия в предоперационном периоде, острая печеночная недостаточность, искусственная вентиляция легких до операции и сомнения в адекватности функции трансплантата, проявляющиеся нарастанием уровня лактата в сыворотке крови [44].

Хирургические меры

Хирургическая техника должна быть оптимизирована для сокращения времени операции, минимизации кровопотери и уменьшения времени холодовой ишемии [12]. Рутинное использование вено-венозного обхода не рекомендуется [45]. Порто-кавальный шунт может быть наложен в случае ожидаемого длительного беспеченочного периода.

Техники перфузии органов направлены на снижение повреждений при эксплантации, консервации и реперфузии трансплантата. Методы машинной перфузии также помогают предотвратить ишемический реперфузионный синдром и раннюю дисфункцию трансплантата [46, 47]. В зависимости от доступности такие методы должны быть рассмотрены для всех трансплантатов от посмертных доноров, особенно от доноров с расширенными критериями [46].

Применение систем для реинфузии аутокрови может быть целесообразным в случаях массивной кровопотери [48]

Послеоперационная реабилитация реципиентов печени

Послеоперационный уход за реципиентами печени представляет собой сложный процесс, требующий координированного, многопрофильного подхода для достижения оптимальных результатов [12]. Сложность ведения таких пациентов заключается в постоянном мониторинге функции трансплантата печени, коррекции иммуносупрессивной терапии, контроле сосудистых, билиарных и инфекционных осложнений и общего восстановления. Мультидисциплинарный подход должен объединять специалистов, таких как хирурги, анестезиологи, гепатологи, физиотерапевты, диетологи и инфекционисты. Такой подход играет ключевую роль в комплексном решении послеоперационного ведения реципиентов печени.

Внедрение протоколов ERAS в программу трансплантации печени осложняется множеством факторов, таких как оптимизация инфузионной терапии, подбор режима иммуносупрессии, сложности применения мультимодальной анестезии и раннего удаления катетеров и послеоперационных дренажей. Пациенты с терминальной стадией заболеваний печени имеют повышенную восприимчивость к инфекциям, что напрямую влияет на эффективность протоколов ускоренного восстановления [12]. Помимо указанных факторов существуют клинические догмы среди практикующих трансплантологов, которые необходимо преодолеть для успешной реализации программы ERAS [11–13]. Эти факторы будут рассмотрены далее.

Протоколы ускоренного восстановления традиционно акцентируют внимание на рациональном применении инфузионных растворов и предотвращении гиперволемии. Тем не менее большинство трансплантационных центров предпочитают относительно гиперволемию в раннем послеоперационном периоде для предотвращения сосудистых осложнений, которые могут быть спровоцированы гиповолемией [49]. Однако недавние исследования опровергают это предположение, демонстрируя более высокий риск тромбоза печеночной артерии у

пациентов с положительным кумулятивным водным балансом [50]. Нормоволемию может также приводить к избыточному объему жидкости у этих пациентов [50]. Некоторые авторы рекомендуют проведение ЭХО-кардиографического исследования при поступлении всех пациентов после трансплантации печени для корректировки инфузионной терапии [12, 50].

В отличие от других операций адекватность послеоперационного обезболивания часто недооценивается при трансплантации печени из-за стандартной практики отсроченной экстубации и отсроченной мобилизации пациентов [12]. Внедрение протоколов ускоренного восстановления требует применения мультимодального обезболивающего режима, который улучшает комфорт пациента, способствует ранней мобилизации и в конечном счете ускоряет выздоровление [11–13]. При назначении послеоперационных опиоидов следует учитывать значительно меньшую потребность в них у этих пациентов по сравнению с другими группами препаратов [51]. Это особенно характерно для пациентов с высокими значениями MELD и тяжелой гипоальбуминемией. В некоторых клиниках рекомендуется в качестве анальгетика использовать парацетамол [51], однако, по нашему мнению, реципиентам печени он противопоказан [52]. Использование субкостальной блокады TAP связано с уменьшением потребления морфина и более ранним прекращением искусственной вентиляции легких [52].

Раннее удаление катетеров и дренажей остается вызовом у реципиентов печени. Это зависит от факторов, связанных с тяжестью пациента и функцией трансплантата, таких как возможные кровотечения, потребность в вазопрессорах, контроль билиарных осложнений и наличие лимфорей после операции. Исследования показывают, что у реципиентов печени отмечается высокий риск катетер-ассоциированных инфекций, что может существенно повлиять на краткосрочные результаты [53]. Строгое соблюдение правил асептики и антисептики, а также использование центральных катетеров с антибактериальным покрытием помогают снизить риск инфицирования [12]. Несмотря на то что в аспекте трансплантации печени отсутствуют исследования, посвященные точным срокам удаления катетеров и дренажей, раннее удаление может быть оправданным при условии стабильного состояния пациента.

Иммунодефицитные состояния в сочетании с применением иммуносупрессивной терапии делают реципиентов печени более уязвимыми к послеоперационным инфекциям. Помимо риска развития сепсиса оппортунистические инфекции, такие как цитомегаловирус, могут вызывать повреждение трансплантата с повышением риска развития сосудистых и билиарных осложнений. Профилактическое назначение антибиотиков для предотвращения бактериальных

инфекций должно основываться на местных данных по антибиотикорезистентности. Профилактика цитомегаловирусной инфекции является эффективной в зависимости от серологического статуса донора и реципиента [53]. В некоторых клиниках помимо серологических тестов обязательной является ПЦР-диагностика цитомегаловирусной инфекции [22]. Противогрибковая терапия также настоятельно рекомендуется реципиентам печени с высоким риском развития грибковых инфекций [54].

Раннее начало энтерального питания и ранняя активизация пациента имеют ключевое значение для успеха любой программы ускоренного восстановления [12]. Это особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями печени, которые имеют выраженные нарушения питания и физической активности [12, 55]. В некоторых центрах удаление назогастрального зонда практикуется уже во время выведения пациента из анестезии, однако следует соблюдать осторожность в случаях наличия гепатико-еюноанастомоза для обеспечения адекватной декомпрессии кишечника на ранних сроках после операции. Оральное питание может быть начато через 12–24 часа после трансплантации. Парентеральное питание следует использовать только в качестве последнего варианта, если энтеральное питание не обеспечивает необходимые калорийные потребности [55]. Активизация пациента по возможности должна проводиться в максимально ранние сроки [11–13]. Особое внимание стоит уделить дыхательной гимнастике для профилактики легочных осложнений.

Длительность пребывания в стационаре после трансплантации является важным показателем качества и эффективности лечения. Было изучено шесть исследований, изучающих оптимальное время выписки пациентов после трансплантации печени [56–61]. В качестве общей рекомендации выписка может быть осуществлена уже на восьмой послеоперационный день у пациентов низкого риска и в центрах с хорошо развитой системой амбулаторного наблюдения. Центр должен разрабатывать образовательные программы, направленные на повышение осведомленности пациентов о необходимости соблюдения режима иммуносупрессии и состояний, возникающих после трансплантации печени. Кроме того, системный аудит улучшает соблюдение рекомендаций и клинические результаты в медицинской практике [62].

ВОЗМОЖНО ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТОКОЛОВ ERAS В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ?

Традиционно реципиенты детского возраста находились на вентиляции в течение нескольких дней

после операции. Основными причинами пролонгированной вентиляции легких являлись более высокий GRWR и повышенная частота сосудистых осложнений [63, 64]. Однако благодаря совершенствованию хирургических методов, таких как редукция трансплантата и моноsegmentарная трансплантация, а также улучшениям в анестезиологии и педиатрической интенсивной терапии некоторые центры начали практиковать раннюю экстубацию после трансплантации печени [65]. Несмотря на отсутствие метаанализов, изучающих эффективность протоколов ERAS в педиатрической трансплантации печени, в литературе представлено множество сообщений о ранней экстубации, способствующей сокращению продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии [65].

Так, Fullington et al. [66] опубликовали серию наблюдений, включавшую 84 пациента детского возраста, перенесших трансплантацию печени. Авторы отметили двукратное увеличение числа экстубаций на операционном столе за последние три года наблюдений, что также повлияло на краткосрочные результаты: сократилось время пребывания в отделении реанимации и снизилась частота повторных интубаций. Однако в статье не были подробно описаны хирургические и анестезиологические методы, применявшиеся в их центре. Более поздний отчет Sahinturk et al. [67] показал, что ранняя экстубация была проведена у 48% педиатрических реципиентов печени, при этом удалось продемонстрировать сокращение времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Авторы представили серию случаев, включающую 16 пациентов младше двух лет, которые были экстубированы непосредственно после трансплантации печени. Во всех этих случаях был выполнен правосторонний ТАР-блок в сочетании с двусторонним блоком прямой мышцы живота после ушивания раны, что позволило уменьшить потребление опиоидов в послеоперационном периоде [68].

Протоколы ускоренной реабилитации в аспекте трансплантации печени могут быть успешно реализованы у детей. Прогресс в области педиатрической анестезии, например, внедрение миофасциальных блоков, наряду с достижениями в педиатрической интенсивной терапии способствует сокращению длительности послеоперационной вентиляции. К аспектам, которые могут дополнительно способствовать внедрению ERAS в педиатрической трансплантации, относятся предоперационная нутритивная поддержка, использование ультразвука у постели пациента в послеоперационном периоде и активное вовлечение родителей в уход за ребенком [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что многие центры не знакомы с протоколами ERAS или не применяют их, внедрение подобных инноваций может существенно улучшить периоперационные результаты в трансплантации печени. Сама операция по трансплантации печени сопряжена со значительными сложностями и рисками, которые усложняют реализацию протоколов ERAS. Тем не менее врачи, занимающиеся периоперационным уходом, могут разрабатывать индивидуализированные протоколы ускоренной реабилитации в соответствии с возможностями центра и потребностями пациента. Успех любой программы трансплантации, в том числе и внедрение протоколов ERAS, требует мультидисциплинарного подхода и наличия профессиональной команды специалистов. Применение протоколов ускоренной реабилитации приводит к снижению частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде и в конечном итоге улучшает общие результаты лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015; 13 (1): 149–152. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3164>.
- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019; 70 (1): 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.
- Habka D, Mann D, Landes R, Soto-Gutierrez A. Future economics of liver transplantation: a 20-year cost modeling forecast and the prospect of bioengineering autologous liver grafts. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131764>.
- Taurichini M, Del Naja C, Tancredi A. Enhanced recovery after surgery: a patient centered process. *J Vis Surg*. 2018; 4: 40. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.01.20>.
- Pache B, Hübner M, Jurt J, Demartines N, Grass F. Minimally invasive surgery and enhanced recovery after surgery: the ideal combination? *J Surg Oncol*. 2017; 116 (5): 613–616. <https://doi.org/10.1002/jso.24787>.
- Brown JK, Singh K, Dumitru R, Chan E, Kim MP. The benefits of enhanced recovery after surgery programs and their application in cardiothoracic surgery. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018; 14 (2): 77–88. <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-77>.
- Cavallaro P, Bordeianou L. Implementation of an ERAS pathway in colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019; 32 (2): 102–108. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676474>.
- Moorthy K, Halliday L. Guide to enhanced recovery for cancer patients undergoing surgery: ERAS and oesophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29 (1): 224–228. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10384-5>.
- Santiago AE, Filho ALDS, Cândido EB et al. Perioperative management in gynecological surgery based on the ERAS program. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022; 44 (2): 202–210. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743401>.
- Agarwal V, Divatia JV. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. *Korean J Anesthesiol*. 2019; 72 (2): 119–129. <https://doi.org/10.4097/kja.d.19.00010>.
- Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg*. 2023 Jan; 47 (1): 11–34. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06732-5>.
- Brustia R, Monsel A, Skurzak S, Schiffer E, Carrier FM, Patrono D et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Transplantation: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations. *Transplantation*. 2022 Mar 1; 106 (3): 552–561. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003808>.
- Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016 Oct; 40 (10): 2425–2440. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3700-1>.
- Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021; 75 Suppl 1 (Suppl 1): S147–S162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.025>.
- Denk A, Müller K, Schlosser S et al. Liver diseases as a novel risk factor for delirium in the ICU – Delirium and hepatic encephalopathy are two distinct entities. *PLoS One*. 2022; 17 (11): e0276914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276914>.
- Devi AS. Transfusion practice in orthotopic liver transplantation. *Indian J Crit Care Med*. 2009; 13 (3): 120–128. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.58536>.
- Montgomery J, Englesbe M. Sarcopenia in liver transplantation. *Curr Transplant Rep*. 2019; 6 (1): 7–15. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-0223-3>.
- Jetten WD, Hogenbirk RNM, Van Meeteren NLU et al. Physical effects, safety and feasibility of prehabilitation in patients awaiting orthotopic liver transplantation, a systematic review. *Transpl Int*. 2022; 35: 10330. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10330>.
- Chae MS, Kim Y, Lee N et al. Graft regeneration and functional recovery in patients with early allograft dysfunction after living-donor liver transplantation. *Ann Transplant*. 2018; 23: 481–490. <https://doi.org/10.12659/aot.909112>.
- Duan X, Yan L, Shen Y, Zhang M, Bai X, Liang T. Outcomes of liver transplantation using moderately steatotic liver from donation after cardiac death (DCD). *Ann Transl Med*. 2020; 8 (18): 1188. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5888>.
- Mohapatra N, Gurumoorthy Subramanya Bharathy K, Kumar Sinha P et al. Three-dimensional volumetric assessment of graft volume in living donor liver transplantation: does it minimise errors of estimation?

- J Clin Exp Hepatol.* 2020; 10 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.03.006>.
22. Semash K, Dzhanbekov T, Akbarov M, Mirolimov M, Usmonov A, Razzokov N et al. Implementation of a living donor liver transplantation program in the Republic of Uzbekistan: a report of the first 40 cases. *Clin Transplant Res.* 2024; 38: 116–127. <https://doi.org/10.4285/ctr.24.0013>.
 23. Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease. *Liver Transpl.* 2001; 7 (11): 948–953. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.29033>.
 24. Siniscalchi A, Aurini L, Benini B et al. Ventilator associated pneumonia following liver transplantation: etiology, risk factors and outcome. *World J Transplant.* 2016; 6 (2): 389–395. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i2.389>.
 25. Durand F, Francoz C, Asrani SK et al. Acute kidney injury after liver transplantation. *Transplantation.* 2018; 102 (10): 1636–1649. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002305>.
 26. Bai R, An R, Han K et al. Prognosis of liver transplantation: does postoperative ileus matter? *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 444. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02026-7>.
 27. Boeva I, Karagyozev PI, Tishkov I. Post-liver transplant biliary complications: current knowledge and therapeutic advances. *World J Hepatol.* 2021; 13 (1): 66–79. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i1.66>.
 28. Semash KO. Post-liver transplant biliary complications. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2024; 26 (3): 72–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-72-90>.
 29. Montgomery J, Englesbe M. Sarcopenia in liver transplantation. *Curr Transplant Rep.* 2019; 6 (1): 7–15. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-0223-3>.
 30. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y. Karnofsky performance status before and after liver transplantation predicts graft and patient survival. *J Hepatol.* 2018; 69 (4): 818–825. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.025>.
 31. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB et al. Frailty in liver transplantation: an expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. *Am J Transplant.* 2019; 19 (7): 1896–1906. <https://doi.org/10.1111/ajt.15392>.
 32. Shafaat O, Liu Y, Jackson KR et al. Association between abdominal CT measurements of body composition before deceased donor liver transplant with posttransplant outcomes. *Radiology.* 2023; 306 (3): e212403. <https://doi.org/10.1148/radiol.212403>.
 33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019 Jan; 70 (1): 172–193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>.
 34. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2000; 69 (7): 1364–1369. <https://doi.org/10.1097/00007890-200004150-00026>.
 35. Victor DW 3rd, Zanetto A, Montano-Loza AJ et al. The role of preoperative optimization of the nutritional status on the improvement of short-term outcomes after liver transplantation? A review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* 2022; 36 (10): e14647. <https://doi.org/10.1111/ctr.14647>.
 36. Bahari H, Aliakbarian M, Norouzy A, Mansourian M, Akhavan-Rezayat K, Khadem-Rezaian M et al. Assessment of the nutritional status of patients before, one, and three months after liver transplantation: A multi-center longitudinal study. *Clin Nutr ESPEN.* 2023 Feb; 53: 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.12.027>.
 37. Kimura H, Kishi S, Narita H et al. Comorbid psychiatric disorders and long-term survival after liver transplantation in transplant facilities with a psychiatric consultation-liaison team: a multicenter retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23: 106. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02735-1>.
 38. Matthews LA, Lucey MR. Psychosocial evaluation in liver transplantation for patients with alcohol-related liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022; 19 (1): 17–20. <https://doi.org/10.1002/cld.1160>.
 39. Adeyinka A, Layer DA. Neuromuscular Blocking Agents. 2024 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30725853.
 40. Deana C, Barbariol F, D'Inca S, Pompei L, Rocca GD. Sugammadex versus neostigmine after rocuronium continuous infusion in patients undergoing liver transplantation. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20 (1): 70. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-00986-z>.
 41. Milan ZB, Duncan B, Rewari V, Kocarev M, Collin R. Subcostal transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011; 43 (7): 2687–2690. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.06.059>.
 42. Hausken J, Haugaa H, Hagness M et al. Thoracic epidural analgesia for postoperative pain management in liver transplantation: a 10-year study on 685 liver transplant recipients. *Transplant Direct.* 2021; 7 (2): e648. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000001101>.
 43. Park SY. Viscoelastic coagulation test for liver transplantation. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2020; 15 (2): 143–151. <https://doi.org/10.17085/apm.2020.15.2.143>.
 44. Tinguely P, Badenoch A, Krzanicki D et al. The role of early extubation on short-term outcomes after liver transplantation: a systematic review, meta-analysis and expert recommendations. *Clin Transplant.* 2022; 36 (10): e14642. <https://doi.org/10.1111/ctr.14642>.
 45. Fonouni H, Mehrabi A, Soleimani M et al. The need for venovenous bypass in liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2008; 10 (3): 196–203. <https://doi.org/10.1080/13651820801953031>.
 46. Semash K, Salimov U, Dzhanbekov T, Sabirov D. Liver Graft Machine Perfusion: From History Perspective to Modern Approaches in Transplant Surgery. *Exp Clin Transplant.* 2024 Jul; 22 (7): 497–508. <https://doi.org/10.6002/ect.2024.0137>.
 47. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Machine perfusion strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary Surg*

- Nutr.* 2019; 8 (5): 490–501. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.04.04>.
48. Pinto MA, Chedid MF, Sekine L et al. Intraoperative cell salvage with autologous transfusion in liver transplantation. *World J Gastrointest Surg.* 2019; 11 (1): 11–8. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v11.i1.11>.
 49. 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>.
 50. Larivière J, Giard JM, Zuo RM, Massicotte L, Chas-sé M, Carrier FM. Association between intraoperative fluid balance, vasopressors and graft complications in liver transplantation: a cohort study. *PLoS One.* 2021; 16 (7): e0254455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254455>.
 51. Castellani Nicolini N, Belfiore J, Biancofiore G. Multimodal pain management of liver transplantation: what is new? *OBM Transplant.* 2023; 7 (4): 198. <https://dx.doi.org/10.21926/obm.transplant.2304198>.
 52. Assefi M, Trillaud E, Vezinet C et al. Subcostal transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in liver transplant recipients: a before-and-after study. *Reg Anesth Pain Med.* 2023; 48 (7): 352–358. <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-103705>.
 53. Russell TA, Fritschel E, Do J et al. Minimizing central line-associated bloodstream infections in a high-acuity liver transplant intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2019; 47 (3): 305–312. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.08.006>.
 54. Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Transplant.* 2014; 14 (12): 2765–2776. <https://doi.org/10.1111/ajt.12925>.
 55. Yirui L, Yin W, Juan L, Yanpei C. The clinical effect of early enteral nutrition in liver-transplanted patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021; 45 (3): 101594. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.101594>.
 56. Tanaka T, Reichman TW, Olmos A et al. When is the optimal time to discharge patients after liver transplantation concerning short-term outcomes? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* 2022; 36 (10): e14685. <https://doi.org/10.1111/ctr.14685>.
 57. Verma S, Das LK, Naganathan SK. Super-fast-track discharge of liver transplant recipients. *Korean J Transplant.* 2023; 37: 76–78. <https://doi.org/10.4285/kjt.23.0002>.
 58. Brett KE, Ritchie LJ, Ertel E, Bennett A, Knoll GA. Quality metrics in solid organ transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2018; 102: e308–e330. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002149>.
 59. Rodríguez-Laiz GP, Melgar-Requena P, Alcázar-López CF et al. Fast-track liver transplantation: six-year prospective cohort study with an enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol. *World J Surg.* 2021; 45: 1262–1271. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-05963-2>.
 60. Rodríguez Laiz GP, Melgar Requena P, Alcázar López C et al. Fast track liver transplantation: lessons learned after 10 years running a prospective cohort study with an ERAS-like protocol. *J Liver Transplant.* 2023; 10: 100151. <https://doi.org/10.1016/j.liver.2023.100151>.
 61. Rodríguez-Laiz GP, Melgar-Requena P, Alcázar-López CF et al. ERAS in liver transplantation: a decade running a comprehensive fast-track liver transplant protocol. *Transplantation.* 2021; 106 (9S): S14. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000885280.16539.35>.
 62. López-Púa Y, Navasa M, Trilla A et al. Implementation of a quality management system in a liver transplant programme. *BMJ Open Qual.* 2023; 12 (3): e002440. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-002440>.
 63. Avolio AW, Gaspari R, Teofili L et al. Postoperative respiratory failure in liver transplantation: risk factors and effect on prognosis. *PLoS One.* 2019; 14 (2): e0211678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211678>.
 64. Semash K, Dzhanbekov T. Large-for-size syndrome prophylaxis in infant liver recipients with low body mass. *World J Transplant* 2025; 15 (1): 99452. <https://doi.org/10.5500/wjt.v15.i1.99452>.
 65. Kitajima T, Sakamoto S, Sasaki K et al. Impact of graft thickness reduction of left lateral segment on outcomes following pediatric living donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2018; 18 (9): 2208–2219. <https://doi.org/10.1111/ajt.14875>.
 66. Gautier SV, Tsirolnikova OM, Moysyuk YG, Akhaldze DG, Tsirolnikova IE, Silina OV et al. Liver transplantation in children: six-year experience analysis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; 16 (3): 54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-54-62>.
 67. Fullington NM, Cauley RP, Potanos KM et al. Immediate extubation after pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl.* 2015; 21 (1): 57–62. <https://doi.org/10.1002/lt.24036>.
 68. Sahinturk H, Ozdemirkan A, Yilmaz O et al. Immediate tracheal extubation after pediatric liver transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2021; 19 (10): 1063–1068. <https://doi.org/10.6002/ect.2018.0067>.
 69. Chatterjee C, Shankar V, Dhar P, Raj A. Use of ultrasound guided subcostal TAP block along with bilateral rectus sheath block – a novel way to aid on table extubation of pediatric liver recipients. *Ann Clin Case Rep.* 2020; 5: 1857.
 70. Gautier S, Monakhov A, Tsirolnikova O, Mironkov B, Voskanov M, Dzhanbekov T et al. Time is of the essence: A single-center experience of hepatic arterial supply impairment management in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2021 May; 25 (3): e13934. <https://doi.org/10.1111/petr.13934>.

Статья поступила в редакцию 17.12.2024 г.
The article was submitted to the journal on 17.12.2024

ОТДЕЛЬНЫЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДОНОРСКОЙ ПОЧКИ

Е.В. Дубинина, М.С. Нестерова

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

Цель: выявление отдельных психологических характеристик людей с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), проходящих обследование для постановки в лист ожидания, а также находящихся в листе ожидания трансплантации донорской почки. **Материалы и методы.** Выдвинута гипотеза о том, что у людей с тХБП наблюдается взаимосвязь показателей семейной тревоги с наличием слабых психологических границ, депрессивным состоянием, а также с неспособностью осознавать и выражать свои истинные чувства. Для проверки гипотезы были выбраны следующие методики и опросники: методика диагностики уровня развития рефлексивности А.В. Карпова, Шкала для оценки депрессии (BDI), опросник «Суверенность психологического пространства – 2010», методика «Торонтская шкала алекситимии» (TAS-20), опросник «Анализ семейной тревоги» (АСТ). Выборку составили 60 человек в возрасте от 18 лет до 71 года. Из них 30 респондентов с тХБП – основная группа, и 30 респондентов, не имеющих данного заболевания – контрольная группа. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics версии 27.0. **Результаты.** В ходе исследования установлено, что у пациентов с тХБП действительно пониженный уровень рефлексивности ($p \leq 0,01$). Уровень депрессивности, сохранности личных границ, способность идентифицировать и описывать свои чувства у пациентов с тХБП и здоровых людей значимо не отличаются ($p > 0,05$), а уровень семейной тревожности у них ниже, чем у здоровых людей ($p \leq 0,05$). Исследование связей между рассматриваемыми показателями позволило установить наличие прямой зависимости между уровнем депрессивности и неспособностью пациентов с тХБП осознавать и идентифицировать свои чувства ($R = 0,491$; $p \leq 0,01$), а также их тревожностью ($R = 0,418$; $p \leq 0,05$) и напряженностью ($R = 0,640$; $p \leq 0,01$). Установлена обратная связь между способностью осознавать свое внутреннее состояние и принимать взвешенные решения и уровнем ощущения ими безопасности своих границ, физического пространства, в котором находятся ($R = -0,385$; $p \leq 0,05$). Установлена прямая зависимость уровня депрессивности у пациентов с тХБП от времени, проведенного на гемодиализе. **Заключение.** Учет психологических характеристик пациентов с тХБП является важным элементом в процессе подготовки пациентов к операции трансплантации донорской почки, а также дальнейшей адаптации к обычной жизни.

Ключевые слова: психологические характеристики, терминальная стадия ХБП.

Для корреспонденции: Дубинина Екатерина Вадимовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (85) 828-46-96. E-mail: gavr9094@mail.ru

Corresponding author: Ekaterina Dubinina. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (85) 828-46-96. E-mail: gavr9094@mail.ru

PSYCHOLOGICAL PROFILES OF END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS UNDERGOING PRE-TRANSPLANT EVALUATION

E.V. Dubinina, M.S. Nesterova

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

Objective: to identify specific psychological characteristics of individuals with end-stage renal disease (ESRD) who are undergoing evaluation for inclusion on the kidney transplant waiting list, as well as those already on the list. **Materials and methods.** The study was based on the hypothesis that individuals with ESRD exhibit a correlation between family-related anxiety and psychological traits such as weak personal boundaries, depressive symptoms, and difficulty recognizing and expressing emotions. To test this hypothesis, the following validated instruments were employed: Karpov's Reflexivity Diagnostic Method, Beck Depression Inventory (BDI), the Sovereignty of Psychological Space Questionnaire – 2010, Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) and Family Anxiety Analysis Questionnaire (FAA). The study sample included 60 people aged 18 to 71 years. The main group consisted of 30 respondents diagnosed with kidney failure, while the control group included 30 ESRD-free individuals. Statistical analysis was conducted using SPSS Statistics version 27.0. **Results.** The study found that patients with ESRD exhibited reduced levels of reflexivity compared to the control group ($p \leq 0.01$). However, no statistically significant differences were observed between the groups in terms of depression levels, personal boundary preservation, or the ability to identify and describe emotions ($p > 0.05$). ESRD patients reported lower levels of family-related anxiety than the healthy individuals ($p \leq 0.05$). Correlation analysis revealed a significant positive relationship between depression and the difficulty in recognizing and identifying emotions among ESRD patients ($R = 0.491$, $p \leq 0.01$), as well as between depression and levels of anxiety ($R = 0.418$, $p \leq 0.05$) and psychological tension ($R = 0.640$, $p \leq 0.01$). An inverse correlation was found between the ability to recognize internal states and make informed decisions, and the perceived sense of security within one's physical and psychological space ($R = -0.385$, $p \leq 0.05$). Additionally, a direct correlation was identified between the level of depression and the duration of hemodialysis treatment in the ESRD population. **Conclusion.** The findings underscore the importance of considering psychological factors in the pre-transplant assessment and preparation of patients with kidney failure. Incorporating psychological evaluation into the transplant protocol may enhance both surgical outcomes and long-term adaptation to post-transplant life.

Keywords: *psychological characteristics, end-stage CKD.*

ВВЕДЕНИЕ

Хронической болезнью почек страдает около 13% людей в мире [1]. Данные одинаковы как для стран с высоким уровнем жизни, так и для развивающихся стран. При этом с каждым годом таких пациентов становится больше на 10%.

Выявление заболевания почек нередко происходит на стадии, когда болезнь уже всю прогрессирует, поскольку зачастую она протекает бессимптомно.

Иногда врачам приходится сталкиваться с тем, что несмотря на все усилия и проводимые мероприятия на стадии медикаментозного лечения, проведения заместительной почечной терапии в виде гемодиализа и перитонеального диализа после трансплантации происходит ухудшение состояния пациента, отторжение трансплантата. И не всегда такое ухудшение можно объяснить.

По нашему мнению, одним из важных факторов, о котором также стоит помнить при любом заболевании человека, является его психика. Вопросам учета психологических факторов в восстановлении здоровья и послеоперационного долголетия пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний

посвящено немало работ российских и зарубежных авторов, в частности В.С. Готье, Н.Ф. Климушевой, Н.П. Баранской, Т.В. Шмаковой, М.А. Симоненко, П.А. Федотова, А.О. Шевченко, Т.А. Халилулина, К. Кукова, А. Джорджановой [1–6].

В работах Н.П. Ванчаковой, Н.Н. Петровой, И.А. Васильевой, Е.В. Бабарыкиной, В.А. Добро-нравова, В.Н. Баранецкой, F. Guerra, Di D. Giacomo и др. внимание уделяется пациентам, находящимся на гемодиализе [7–12].

Настоящая статья – это исследование отдельных свойств, характеристик личности психосоматического пациента с терминальной стадией ХБП (далее – тХБП). Вопрос психологического портрета таких пациентов рассматривался, например, с использованием многофакторного опросника Кеттелла [9]. Нами взяты другие методики и проведены исследования черт личности таких пациентов в сравнении с людьми, не страдающими ХБП (в целях настоящего исследования назовем их здоровыми).

Цель исследования: выявить отдельные психологические характеристики людей с тХБП и проходящих обследование для постановки в лист ожидания,

а также находящихся в листе ожидания трансплантации донорской почки.

Актуальность исследования: понимание психологических особенностей пациентов с тХБП может способствовать успешной физической, психологической и социальной адаптации пациентов как до, так и после проведения операции трансплантации донорской почки, и как следствие, снижению рисков отторжения трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эмпирический материал, представленный в настоящей статье, собран в 2024 году.

В целях исследования были выбраны следующие характеристики, присущие людям, имеющим психосоматические заболевания:

- сниженная рефлексивность, т. е. сниженная способность к анализу и оценке происходящего, к самоанализу в конкретных жизненных ситуациях, низкая степень развернутости процессов принятия решения (склонность к импульсивности при принятии решений);
- депрессивность;
- пониженный уровень суверенности психологического пространства, т. е. сохранности личных границ;
- повышенный уровень алекситимичности, т. е. неспособности идентифицировать и описывать свои чувства, понимать чужие эмоции; внешне ориентированное мышление;
- повышенный уровень общей семейной тревожности, в том числе ее составляющих: вины, тревожности и напряженности.

Выдвинута гипотеза о том, что у людей с тХБП наблюдается взаимосвязь показателей семейной тревоги с наличием слабых психологических границ, депрессивным состоянием, а также с неспособностью осознавать и выражать свои истинные чувства.

Для проверки гипотезы были выбраны следующие методики и опросники: методика диагностики уровня развития рефлексивности А.В. Карпова, Шкала для оценки депрессии А. Бека (BDI) (в адаптации Н.В. Тарабриной), опросник «Суверенность психологического пространства – 2010» С.К. Нартовой-Бочавер, методика «Торонтская шкала алекситимии» (TAS-20) G. Taylor, D. Ryan, R. Bagby (в адаптации Е.Г. Старостиной и др.), опросник «Анализ семейной тревоги» (АСТ) Э. Эйдемиллера и В. Юстицкиса.

Выборку составили 60 человек в возрасте от 18 лет до 71 года (средний возраст – 41,8), в том числе 66,7% женщин и 33,3% мужчин. Из них 30 респондентов с тХБП (20 человек, проходящих обследование для постановки в лист ожидания трансплантации донорской почки, и 10 человек, находящихся в указанном листе ожидания) – основная (экспериментальная) группа, и 30 респондентов, не имеющих данного

заболевания – контрольная группа. Все участники дали информационное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось среди пациентов ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а также в сети Интернет путем заполнения опросников с применением Google Forms (для формирования контрольной группы). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics версии 27.0.

Доля женщин в основной группе составила 53,3%, в контрольной – 73,3%, мужчин соответственно 46,7 и 26,7%. При этом по пропорциональному количеству мужчин и женщин основная и контрольная группы статистически не различаются ($p > 0,05$). Возраст респондентов основной группы от 18 лет до 71 года, контрольной – от 18 до 63 лет. Средний возраст респондентов основной группы 41,13 года, контрольной группы – 42,46 года. Таким образом, по возрасту респонденты основной и контрольной группы не отличаются ($p > 0,05$).

Отсутствие статистических отличий респондентов по половозрастным характеристикам имеет значение для дальнейшего правомерного сравнения их психологических особенностей.

Респонденты основной группы также исследовались исходя из таких показателей, как длительность прохождения диализа и длительность нахождения в листе ожидания трансплантации донорской почки. Медиана времени, проведенного на гемодиализе, – 1,9 года. Время прохождения диализа у пациентов с тХБП в основном составляет от месяца до 4 лет, лишь в единичных случаях превышает 4 года. Треть пациентов уже состоят в листе ожидания, а остальные только проходят обследование перед включением в лист ожидания. Длительность нахождения в листе ожидания в основном до 1,1 года, и лишь в единичных случаях длительность ожидания превышает срок в 2 года.

На начальном этапе была проведена обработка результатов тестов в соответствии с ключами, оценка средних значений, распределения по степени выраженности тех или иных психологических особенностей, а затем проведена статистическая обработка данных в соответствии с выдвинутой гипотезой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ниже в табл. 1 приведены результаты анализа респондентов основной и контрольной групп по уровню рефлексивности.

Согласно представленным в табл. 1 данным, по уровню рефлексивности пациенты с тХБП распределились на две равные группы: с низким и средним уровнем. Высокий уровень рефлексивности у них отсутствует. При этом у респондентов контрольной

группы выражены все три уровня рефлексивности, наибольшая доля приходится на средний уровень рефлексивности – 63,3%.

Таким образом, основная группа характеризуется более низким уровнем рефлексивности в целом. Иными словами, для пациентов с тХБП характерно сниженное внимание к своему внутреннему состоянию, большая импульсивность в принятии решений.

Далее рассмотрим выраженность депрессивности у респондентов обеих групп.

Согласно представленным в табл. 2 данным, депрессивность у респондентов обеих групп характеризуется тремя уровнями: отсутствие симптомов, умеренная и выраженная. При этом в основной группе по сравнению с контрольной снижена доля тех респондентов, у которых признаки депрессии отсутствуют, на фоне более высокого уровня умеренной и выраженной депрессии. В целом степень выраженности депрессии у пациентов с тХБП не сильно отличается от здоровых людей.

Рассмотрим результаты анализа суверенности психологического пространства (СПП) по пациентам и здоровым людям.

Представленные в табл. 3 данные показывают, что у пациентов с тХБП высокий уровень чаще всего встречается по показателю суверенности физического тела и реже всего – по суверенности социальных связей. Это означает, что для них нехарактерна свобода в выборе друзей и круга общения, их социальная жизнь подвержена контролю на фоне отсутствия попыток нарушить их соматическое благополучие со стороны значимых близких. Это подтверждает результаты проводимых ранее исследований [7, 8] о значительной фрустрированности потребности в

социальных достижениях у пациентов, проходящих лечение гемодиализом.

У респондентов контрольной группы высокий уровень чаще всего встречается по шкалам суверенности социальных связей и суверенности мира вещей, реже – по показателям суверенности территории и суверенности привычек.

В целом у респондентов с тХБП преобладает уважение к соматическому благополучию и личной собственности, к выбору мировоззрения, а также переживание безопасности физического пространства, и наименее важен показатель независимости в выборе круга своего общения. В то же время для респондентов контрольной группы на первом месте стоит именно независимость в выборе круга своего общения, а также уважение к собственности, соматическому благополучию и свобода мировоззрения.

Уровень суверенности социальных связей в контрольной группе (50,0%) значительно отличается от его уровня в группе пациентов (23,3%). Одной из возможных причин такой ситуации может являться «привязанность» к аппарату диализа и построение своей жизни с учетом графика диализа, а также то, что здоровье в этой ситуации становится главной жизненной ценностью для таких пациентов.

В табл. 4 представлены результаты выраженности алекситимии как неспособности распознавать и описывать свои чувства.

Почти у половины пациентов с тХБП средний уровень алекситимии, у трети – низкий, у остальных – высокий. У респондентов контрольной группы единичный случай высокого уровня алекситимии, у остальных – средний и низкий уровни алекситимии. Иными словами, пациенты с тХБП в целом имеют

Таблица 1

Результаты анализа респондентов по уровню рефлексивности

Levels of reflectivity among respondents

Группа	Уровень рефлексивности					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Количество	Доля	Количество	Доля	Количество	Доля
Основная	15	50,0%	15	50,0%	0	0,0%
Контрольная	7	23,3%	19	63,3%	4	13,4%

Таблица 2

Выраженность депрессивности

Severity of depression among respondents

Признаки симптомов депрессии	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество	Доля	Количество	Доля
Отсутствуют симптомы депрессии	17	56,7%	21	70,0%
Умеренная депрессия	10	33,3%	7	23,3%
Выраженная депрессия	3	10,0 %	2	6,7%
Итого	30	100,0%	30	100,0%

больше сложностей с идентификацией и выражением своих чувств по сравнению со здоровыми людьми.

Теперь рассмотрим в разрезе каждой группы распределение респондентов по показателям уровня семейной тревоги (АСТ) – общей семейной тревожности и ее составляющих: вины, тревожности и напряженности.

Представленные в табл. 5 данные свидетельствуют о том, что для пациентов с тХБП нехарактерны чувства вины, тревожности, напряженности и се-

мейной тревожности в целом. У 10% пациентов повышена только семейная напряженность, то есть нет естественной расслабленности при проведении совместного времени с членами семьи.

Для респондентов контрольной группы также характерно проявление семейной вины, тревожности и напряженности в пределах нормы.

А теперь рассмотрим взаимосвязь указанных выше характеристик. В этих целях проведен анализ различий изучаемых психологических характеристик

Таблица 3

Результаты анализа суверенности психологического пространства

Sovereignty of psychological space among respondents

Показатель	Кол-во / %	Основная группа				Контрольная группа			
		Низкий	Средний	Высокий	Итого	Низкий	Средний	Высокий	Итого
Суверенность физического тела	n	10	6	14	30	10	7	13	30
	%	33,3%	20,0%	46,7%	100%	33,3%	23,3%	43,3%	100%
Суверенность территории	n	12	5	13	30	13	7	10	30
	%	40%	16,70%	43,30%	100%	43,3%	23,3%	33,3%	100%
Суверенность мира вещей	n	12	5	13	30	10	6	14	30
	%	40,0%	16,7%	43,3%	100%	33,3%	20,0%	46,7%	100%
Суверенность привычек	n	10	9	11	30	10	10	10	30
	%	33,3%	30%	36,7%	100%	33,3%	33,3%	33,3%	100%
Суверенность социальных связей	n	11	12	7	30	10	5	15	30
	%	36,7%	40,0%	23,3%	100%	33,3%	16,7%	50,0%	100%
Суверенность ценностей	n	12	5	13	30	11	6	13	30
	%	40%	16,7%	43,3%	100%	36,7%	20%	43,3%	100%
Суверенность психологического пространства личности	n	10	8	12	30	10	8	12	30
	%	33,3%	26,7%	40%	100%	33,3%	26,7%	40,0%	100%

Таблица 4

Выраженность алекситимии

Severity of alexithymia among respondents

Уровень алекситимии	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество	Доля	Количество	Доля
Низкий	11	36,7%	13	43,4%
Средний	14	46,7%	16	53,3%
Высокий	5	16,7%	1	3,3%
Итого	30	100,0%	30	100,0%

Таблица 5

Распределение респондентов по показателям уровня семейной тревоги

Distribution of respondents by family anxiety level indicators

Показатели	Основная группа				Контрольная группа			
	Норма		Повышенный уровень		Норма		Повышенный уровень	
	Количество	Доля	Количество	Доля	Количество	Доля	Количество	Доля
Вина	30	100%	0	0%	30	100%	0	0%
Тревожность	30	100%	0	0%	29	96,7%	1	3,3%
Напряженность	27	90%	3	10%	29	96,7%	1	3,3%
Уровень общей семейной тревожности	30	100%	0	0%	30	100%	0	0%

между пациентами с тХБП и респондентами контрольной группы. Анализ различий количественных переменных проведен с использованием критерия U Манна–Уитни для двух независимых групп, а при характеристике центральных мер и разброса оценены медиана и нижний и верхний квартили в связи с несоответствием распределения по большинству шкал нормальному распределению и преобладанием порядковой шкалы измерения переменных.

Ниже в табл. 6 приведены различия по результатам сравнительного анализа рефлексивности, депрессивности, алекситимии, суверенности психологического пространства и тревожности и их составляющих.

Согласно приведенным в табл. 6 данным, значимые различия между респондентами основной и контрольной групп установлены только по уровню рефлексивности ($p \leq 0,05$) и по показателям опросника АСТ: вина ($p \leq 0,01$), напряженность и уровень общей семейной тревожности ($p \leq 0,05$).

Медиана рефлексивности в контрольной группе значимо выше, чем медиана рефлексивности в основной группе. Средний показатель вины перед членами семьи у пациентов с тХБП значительно ниже (более чем у половины пациентов нулевые значения), чем у респондентов контрольной группы (от 0 до 2 баллов из пяти). Напряженность в семье, а также уровень

общей семейной тревожности у пациентов с тХБП умеренно ниже, чем у респондентов контрольной группы. Таким образом, семейная тревожность у пациентов с тХБП ниже, чем у здоровых людей.

Анализ показателей депрессивности (общий показатель, а также когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации) свидетельствует об отсутствии значимых отличий у пациентов с тХБП от людей, не имеющих данного заболевания ($p > 0,05$), что не соответствует результатам исследований о наличии психических расстройств у пациентов с тХБП, находящихся на гемодиализе (более подробно данный вопрос рассмотрен в разделе «Обсуждение»).

Также был проведен анализ значимых различий основных показателей рефлексивности, депрессии, алекситимии, суверенности и семейной тревожности внутри основной группы между пациентами, состоящими в листе ожидания, и пациентами, проходящими обследование для включения в лист ожидания на трансплантацию почки. По результатам выявлены умеренные различия только в части рефлексивности ($p \leq 0,05$).

Согласно данным, приведенным в табл. 7, рефлексивность у пациентов, только проходящих обследование для постановки в лист ожидания, умеренно ниже, чем у пациентов, которые находятся в листе

Таблица 6

Результаты сравнительного анализа характеристик респондентов
Comparative analysis of psychological characteristics of respondents

Тестовые показатели	Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 30		Уровень асимптотической значимости (U Манна–Уитни)
	Me	Q25%–Q75%	Me	Q25%–Q75%	
Рефлексивность	3,5	1–4	5	3,75–6	<0,001**
Когнитивно-аффективная субшкала	3,5	1–7	3,5	1–6,5	0,789
Субшкала соматизации	5	2,75–7,25	3	1–6	0,078
Депрессия	9	5–13,25	7,5	2,75–10,25	0,208
Трудность идентификации чувств (ТИЧ)	16	12,75–23	16,5	12–20,5	0,436
Трудность описания чувств другим (ТОЧ)	12	8,75–15	11,5	9–16	0,688
Внешне-ориентированный тип мышления (ВОМ)	18	12,75–23,25	14	12,75–9	0,072
Алекситимия	46	35,5–62,25	44,5	35,75–53,25	0,277
Суверенность физического тела (СФТ)	4	2–6,5	4	2–8	0,958
Суверенность территории (СТ)	6	2–8	5	1,5–8	0,471
Суверенность мира вещей (СВ)	5	2–9,5	5	2,5–7	0,487
Суверенность привычек (СП)	6	3,5–8	6	1,5–8,5	0,454
Суверенность социальных связей (СС)	3	1–3,5	2	–1...5	0,241
Суверенность ценностей (СЦ)	4	0–8	4	–2...8,5	0,8
Суверенность психологического пространства личности (СПП)	29	15–41,5	27	12,5–37,5	0,487
Вина	0,13	0–0	0,77	0–2	0,006**
Тревожность	0	0–1	0	0–2	0,265
Напряженность	1	0–2	2	1–3	0,031*
Уровень общей семейной тревожности (АСТ)	0,33	0–1	0,67	0,33–1,75	0,02*

Примечание. * – Различия достоверны на уровне $p \leq 0,05$; ** – различия достоверны на уровне $p \leq 0,01$.

Note. * – Differences are significant at the $p \leq 0.05$ level; ** – differences are significant at the $p \leq 0.01$ level.

ожидания на трансплантацию почки. Иными словами, у пациентов до постановки в лист ожидания рефлексивность совсем низкая, а после попадания в лист ожидания рефлексивность немного повышается, но остается сниженной. Отсутствие высокой рефлексивности в целом у пациентов с тХБП, значительно

более низкие медианные значения рефлексивности по сравнению с контрольной группой могут говорить о низкой рефлексивности как отличительной черте пациентов с тХБП.

Следует отметить, что повышенный уровень чувства вины перед членами семьи, напряженность и общая семейная тревожность оказались совсем не присущи пациентам с тХБП.

С учетом полученных результатов по основной группе в ходе исследования было также высказано предположение, что депрессивность пациентов с тХБП связана с возрастом и временем, проведенном на гемодиализе. Для проверки этого предположения был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Результаты анализа основной группы представлены в виде корреляционной плеяды на рис. 1.

Центральной в корреляционной плеяде является связь времени нахождения на диализе с депрессией ($R = 0,391$; $p \leq 0,05$), которая, в свою очередь, связана с рядом других психологических характеристик. Иными словами, с увеличением времени нахождения на гемодиализе увеличивается депрессия и связан-

Таблица 7

Результаты анализа значимых различий характеристик внутри группы пациентов с тХБП

Analysis of significant intragroup differences in psychological characteristics among Patients with ESRD

	тХБП – обследование на включение в ЛО		тХБП – в ЛО на трансплантацию почки		Уровень асимптотической значимости (U Манна–Уитни)
	Me	LQ – HQ	Me	LQ – HQ	
Рефлексивность	3	1–4	4	3,25–4,25	0,04*

Примечание. * Различия достоверны на уровне $p \leq 0,05$.

Note. * – Differences are significant at the $p \leq 0.05$ level.

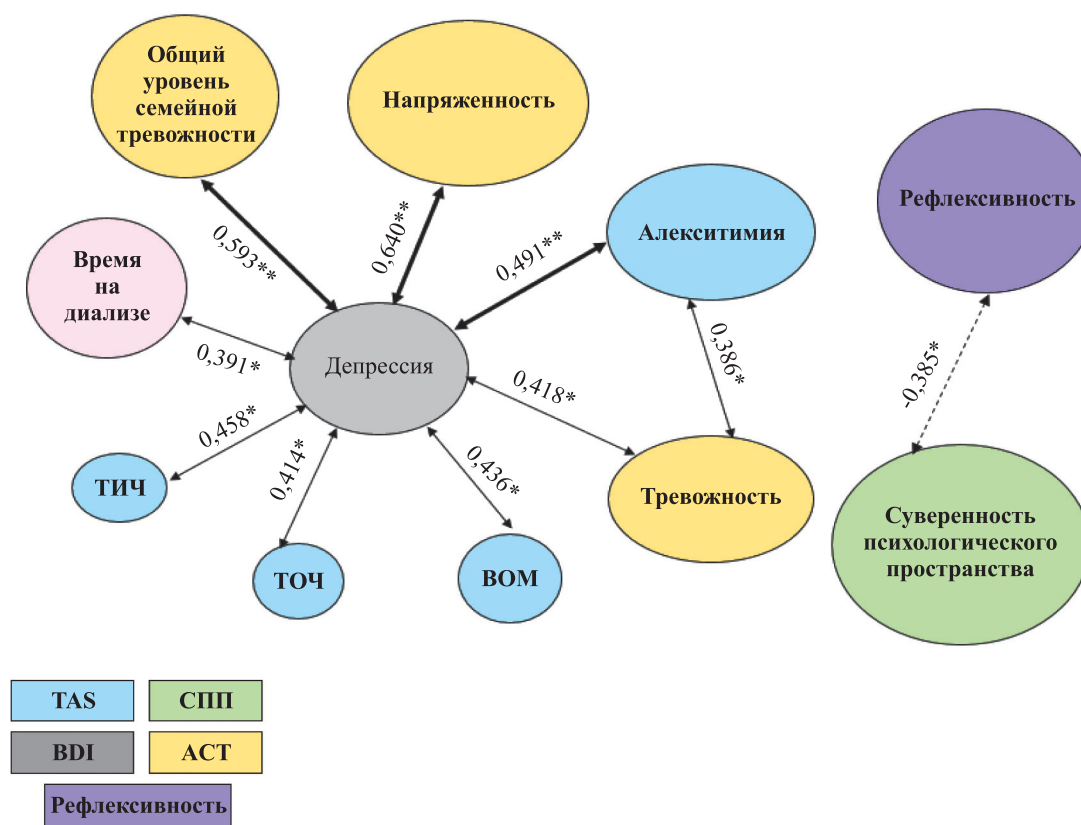


Рис. 1. Значимые связи депрессивности пациентов с тХБП с другими характеристиками и сроком прохождения гемодиализа. * – Связь достоверна на уровне $p \leq 0,05$; ** – связь достоверна на уровне $p \leq 0,01$; ——— – прямая тесная связь; ——— – прямая умеренная связь; - - - - - – обратная умеренная связь

Fig. 1. Significant correlations between depression in patients with CKD, and other psychological characteristics and duration of hemodialysis. * – Correlation is significant at $p \leq 0.05$; ** – correlation is significant at $p \leq 0.01$; ——— – positive strong correlation; ——— – positive moderate correlation; - - - - - – negative moderate correlation

ные с ней напряженность, семейная тревожность, алекситимия и ее проявления: трудности с идентификацией чувств, трудности с описанием чувств и внешне ориентированное мышление. Кроме того, рефлексивность и суверенность территории имеют обратно пропорциональную связь ($R = -0,385$; $p \leq 0,05$). Иными словами, чем ниже рефлексивность у пациентов с тХБП, тем лучше они ощущают безопасность физического пространства, в котором находятся.

Таким образом, длительное пребывание на гемодиализе приводит к депрессии, которая, в свою очередь, провоцирует проявления алекситимии как способа ухода от реальности, отстраненности, и росту напряженности и семейной тревожности. Вывод о связи длительности лечения гемодиализом с ухудшением психического здоровья пациентов подтверждает ранее проводившиеся исследования [7, 10].

Теперь рассмотрим связи в контрольной группе, представленные на рис. 2.

При высокой депрессии имеет место высокий уровень напряженности в семье и низкий уровень суверенности территории, мира вещей, привычек и в целом психологического пространства личности. Депрессия связана с гораздо меньшим количеством характеристик и отрицательно с суверенностью. Кроме того, депрессия респондентов контрольной группы напрямую не связана с компонентами алекситимии и самой алекситимией, только опосредованно, через суверенность мира вещей.

В отличие от респондентов контрольной группы у пациентов с тХБП депрессия не связана с суверенностью территорий и с суверенностью мира вещей ($p > 0,05$). Также на контрасте с контрольной группой у пациентов с тХБП установлены дополнительные связи депрессии с показателями семейной тревожности и с общим показателем алекситимии и ее компонентами.

Рефлексивность в контрольной группе не связана с другими психологическими характеристиками

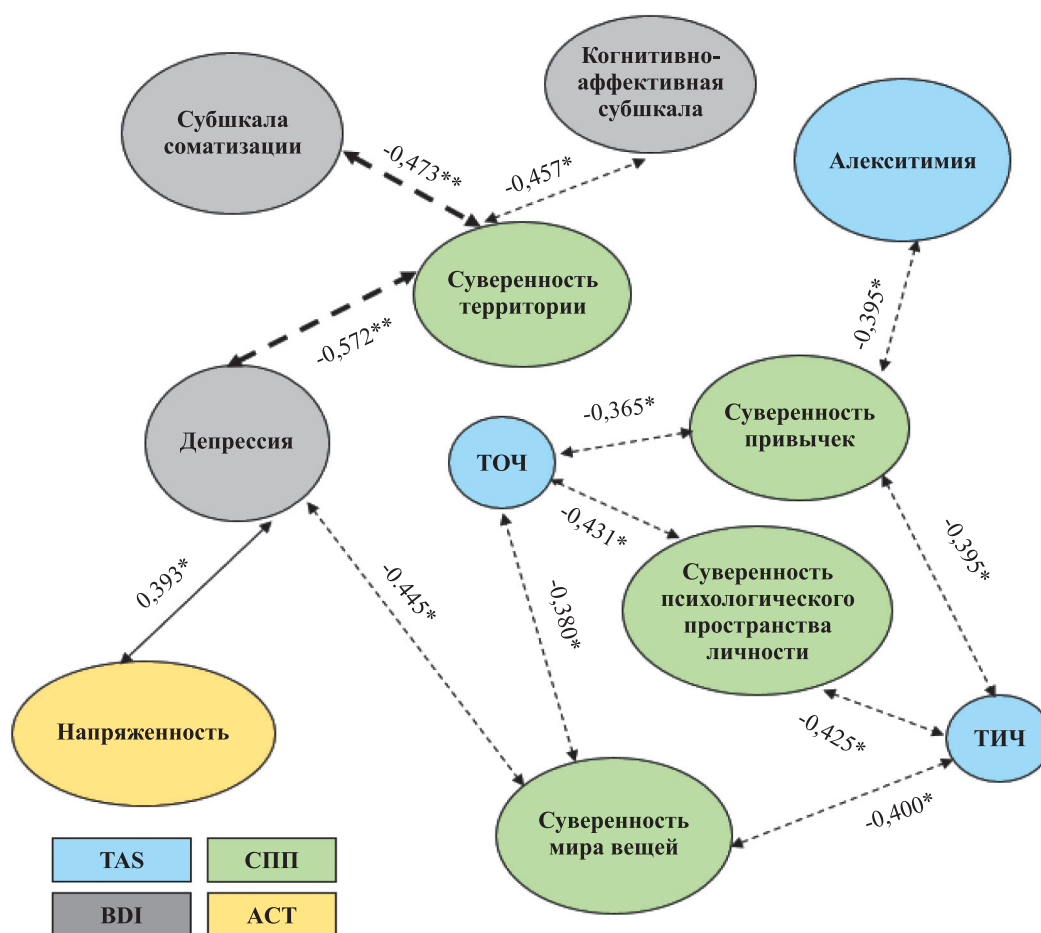


Рис. 2. Значимые связи респондентов контрольной группы. * – Связь достоверна на уровне $p \leq 0,05$; ** – связь достоверна на уровне $p \leq 0,01$; — — — обратная тесная связь; - - - - - обратная умеренная связь; — — — прямая умеренная связь

Fig. 2. Significant psychological associations among respondents in the control group. * – Correlation is significant at $p \leq 0,05$; ** – correlation is significant at $p \leq 0,01$; — — — negative close correlation; - - - - - negative moderate correlation; — — — positive moderate correlation

($p > 0,05$), при этом установлена связь депрессии с другими показателями. Указанное позволяет сделать предположение, что сниженная рефлексия пациентов – это качество, присущее изначально, а не приобретенное в результате болезни. Возможно, это является результатом протравивания защит и отрешенности от своего тела в целях обеспечения безопасного пространства вокруг себя. Такие решения о создании психологически безопасного пространства за счет отрешенности от своего тела часто принимаются в детстве как ответная реакция на психотравмирующее событие.

Далее рассмотрим связь возраста с проявлениями депрессии и другими показателями для обеих групп респондентов. Значимые связи возраста респондентов основной и контрольной группы с показателями рефлексивности, депрессивности, алекситимии, суверенности и тревожности приведены в табл. 8.

У респондентов контрольной группы возраст не связан с показателями рефлексивности, депрессивности, алекситимии, суверенности и семейной тревожности ($p > 0,05$).

У пациентов с тХБП не выявлена связь возраста с рефлексивностью, с показателями суверенности и семейной тревоги ($p > 0,05$). При этом возраст пациентов с тХБП умеренно положительно связан с показателем депрессии – субшкалой соматизации, с показателями алекситимии: с трудностью идентификации своих чувств, с трудностью описания чужих чувств

и с общим показателем алекситимии. Таким образом, для пациентов с тХБП более старшего возраста характерны затруднения с идентификацией своих чувств и их описанием, соматизация, т. е. склонность вытеснять негативные чувства и проживать их в виде физических (соматических) симптомов. Это может свидетельствовать о срабатывании психологических защит.

Подобные связи возраста с «психологическими характеристиками» совсем не характерны для респондентов контрольной группы.

Тем самым можно предположить, что с возрастом соматизация, т. е. ухудшение здоровья, усиливается. Также пациентам с тХБП свойственно с возрастом отстраняться от своих переживаний и дистанцироваться от других людей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты по такому показателю, как депрессивность, отличаются от результатов других исследователей. В частности, ряд исследователей [7–9] отмечают выраженные депрессивные и тревожные расстройства у пациентов с тХБП, находящихся на гемодиализе.

Наше исследование показало наличие связи длительности лечения гемодиализом с ростом депрессивности [7–10].

Вместе с тем в ходе настоящего исследования не подтвердились наши предположения в части уровней депрессии, сохранности личных границ, способности идентифицировать и описывать свои чувства и уровня семейной тревожности (в том числе чувства вины, напряженности, тревоги) у пациентов с тХБП. Указанное, по нашему мнению, связано с наличием и активизацией психологических защит пациентов (в том числе вытеснением, отрицанием) в целях их психологической адаптации к ситуации гемодиализа и подчинения ей своего образа жизни. Кроме того, выраженность тревоги может быть снижена за счет глубокой астении [7].

Относительно показателей алекситимии можно отметить следующее. Считается, что показатели алекситимии (трудность с идентификацией и описанием чувств, а также наличие внешне ориентированного мышления) отражают дефицит когнитивной переработки и регуляции эмоций. Она связана с целым рядом соматических и психических расстройств, в т. ч. склонностью к соматизации [13]. Алекситимия сопровождается ангедонией (отсутствием радости) и склонностью к недифференцированным отрицательным эмоциям. В нашем исследовании установлена прямая связь алекситимии с тревожностью.

По мнению Н.П. Ванчаковой, сохранение социальной активности (повышение качества жизни) больных с тХБП, получающих гемодиализ, осу-

Таблица 8

Значимые связи возраста респондентов с их характеристиками

Significant correlations between respondents' age and psychological characteristics

Показатели	R/p	Возраст, лет	
		Основная группа	Контрольная группа
Субшкала соматизации	R	0,384*	0,361
	p	0,036	0,05
ТИЧ	R	0,394*	–0,017
	p	0,033	0,976
ТОЧ	R	0,396*	0,102
	p	0,030	0,594
Алекситимия	R	0,408*	0,169
	p	0,025	0,373

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень асимптотической значимости; * – связь достоверна на уровне $p \leq 0,05$; ** – связь достоверна на уровне $p \leq 0,01$.

Note. R – Spearman's correlation coefficient; p – asymptotic significance level; * – differences are significant at the $p \leq 0.05$ level; ** – differences are significant at the $p \leq 0.01$ level.

ществляется за счет механизмов, увеличивающих их невротизацию [7, 8].

В работе Н.Н. Петровой и И.А. Васильевой установлено, что «трансформация системы жизненных ценностей, актуальность поиска смысла жизни, необходимость приспособления к новым условиям жизни, искусственно созданным при лечении гемодиализом, воздействие на психику больных специфических психотравмирующих факторов, связанных с гемодиализом, ведет к активизации психологической защиты» [9].

В работе С.В. Готье и соавт. было показано, что реципиентам почки психологически сложно интегрировать донорский орган в образ своего тела. Вне зависимости от того, получили ли они донорскую почку или находятся на диализе, они ощущают угрозу своей целостности. Указанное свидетельствует о том, что их эмоциональных ресурсов не хватает, чтобы справиться с изменениями в течении болезни. Для решения этого вопроса необходима реабилитация пациентов с тХБП в течение всего процесса лечения, с момента постановки в лист ожидания до послеоперационного сопровождения, включая полное возвращение к обычной жизни. Такая реабилитация должна быть комплексной – медицинской, социальной, психологической, а также доступной [2].

Проведенные зарубежными авторами исследования позволили установить, что в результате восстановления у реципиентов почки в ближайшем послеоперационном периоде целостности образа тела и эмоционального благополучия улучшаются и показатели здоровья, и значительно снижается вероятность отторжения трансплантата [2].

В рамках исследований аффективной сферы пациентов с тХБП после трансплантации также был сделан вывод о том, что по мере увеличения срока длительности их жизни с трансплантатом меняется соматическое и связанное с ним психоэмоциональное состояние. Это свидетельствует о необходимости разработки и внедрения программ психологической коррекции, направленных на улучшение психосоциальной адаптации, и как следствие, повышение стабильности функционирования трансплантата и выживаемости пациентов [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что у пациентов с тХБП действительно пониженный уровень рефлексивности, т. е. у них снижена способность к самоанализу, они более импульсивны в принятии решений.

Уровень депрессивности, сохранности личных границ, а также способность идентифицировать и описывать свои чувства у пациентов с тХБП и здоровых людей значимо не отличаются, а уровень семейной тревожности (в том числе, чувства вины, на-

пряженности, тревоги) у них ниже, чем у здоровых людей.

Исследование связей между рассматриваемыми показателями позволило установить наличие прямой зависимости между уровнем депрессивности и неспособностью пациентов с тХБП осознавать и идентифицировать свои чувства, а также их тревожностью и напряженностью, т. е. повышение депрессивности, тревоги и напряженности свидетельствует о том, что они «не в контакте» со своими чувствами. Отсутствие «контакта со своими чувствами» может свидетельствовать об их подавленности.

Установлена обратная связь между способностью осознавать свое внутреннее состояние и принимать взвешенные решения и уровнем ощущения ими безопасности своих границ, физического пространства, в котором они находятся.

Кроме того, установлена прямая зависимость уровня депрессивности у пациентов с тХБП от времени, проведенного на гемодиализе, что подтверждает выводы других исследователей, сделанные ранее. Иными словами, гемодиализ, продлевая жизнь человеку, не осознающему свои чувства, провоцирует ухудшение его психического состояния. Также с возрастом увеличивается соматизация.

Сравнение пациентов с тХБП в листе ожидания и только проходящих обследование для включения в лист показало, что они отличаются лишь незначительным снижением рефлексивности у проходящих обследование, т. е. при попадании в лист ожидания повышается способность к самоанализу и снижается импульсивность при принятии решений.

Неподтверждение наших предположений в части уровней депрессии, сохранности личных границ, способности идентифицировать и описывать свои чувства и уровня семейной тревожности (в том числе чувства вины, напряженности, тревоги) у пациентов с тХБП, по нашему мнению, связано с наличием и активизацией психологических защит (в том числе вытеснением, отрицанием), в том числе в целях их психологической адаптации к ситуации гемодиализа и подчинения ей своего образа жизни. Указанное может служить подтверждением выводов ранее проводившихся исследований относительно пациентов, находящихся на гемодиализе. Вместе с тем это предположение требует дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis.

- PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068.
2. Готье СВ, Климушева НФ. Психологическая адаптация и реабилитация реципиентов донорских органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 37–45. Gautier SV, Klimusheva NF. Psychological adaptation and rehabilitation of recipients of donor organs. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 37–45. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-37-45.
 3. Климушева НФ, Баранская ЛТ, Шмакова ТВ. Психологическая реабилитация пациентов с трансплантированными органами в послеоперационный период. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2013; 4: 99–105. Klimusheva NF, Baranskaya LT, Shmakova TV. Psihologicheskaya reabilitaciya pacientov s transplantirovannymi organami v posleoperacionnyj period. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psihologiya*. 2013; 4: 99–105. [In Russ].
 4. Симоненко МА, Федотов ПА, Широкова ПВ, Сазонова ЮВ, Борцова МА, Березина АВ и др. Особенности личностных характеристик реципиентов после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (3): 62–68. Simonenko MA, Fedotov PA, Shirobokova PV, Sazonova YuV, Bortsova MA, Berezina AV et al. Personality factors in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (3): 62–68. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-3-62-68.
 5. Шевченко АО, Халилулин ТА, МIRONKOV БЛ, Сaitгареев 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 AY et al. Quality of life assessment in cardiac transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16 (4): 11–16. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2014-4-11-16.
 6. Куков К, Джорджанова А. Психологические аспекты трансплантологии и органного донорства как проблема клинической психологии. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2014; 4: 52–58. Kukov K, Dzhordzhanova A. Psihologicheskie aspekty transplantologii i organnogo donorstva kak problema klinicheskoy psihologii. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psihologiya*. 2014; 4: 52–58. [In Russ].
 7. Ванчакова НП. Психические и психосоматические расстройства у больных с разной степенью тяжести заболеваний почек и проблемами адаптации. *Нефрология*. 2002; 6 (4): 25–33. Vanchakova NP. Mental and psychosomatic disorders in patients with different degrees of renal diseases and problems of their adaptation. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2002; 6 (4): 25–33. [In Russ]. doi: 10.24884/1561-6274-2002-6-4-25-33.
 8. Ванчакова НП. Опыт балинтовских групп в практике лечения больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом. *Нефрология*. 2003; 7 (1): 120–125. Vanchakova NP. Experience of Balint groups with practical treatment of patients with chronic renal failure and chronic hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2003; 7 (1): 120–125. [In Russ]. doi: 10.24884/1561-6274-2003-7-1-120-125.
 9. Петрова НН, Васильева ИА. Психологический портрет больных, находящихся на лечении методом перманентного гемодиализа. *Нефрология*. 1998; 2 (3): 84–91. Petrova NN, Vasilieva IA. Psychological portrait of patients under chronic haemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 1998; 2 (3): 84–91. [In Russ]. doi: 10.24884/1561-6274-1998-2-3-84-91.
 10. Васильева ИА, Бабарыкина ЕВ, Добронравов ВА. Возрастные аспекты качества жизни у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология*. 2004; 8 (3): 32–36. Vasilieva IA, Babarykina EV, Dobronravov VA. Age-related aspects of quality of life in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2004; 8 (3): 32–36. [In Russ, English abstract]. doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-3-32-36.
 11. Баранецкая ВН. Особенности аффективной сферы больных хронической почечной недостаточностью, перенесших трансплантацию почки. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2015; 1: 63–70. Baranetskaya VN. Osobennosti affektivnoj sferyi bolnykh xronicheskoy pochechnoj nedostatochnostyu, perenesshix transplantacziyu pochki. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psihologiya*. 2015; 1: 63–70. [In Russ].
 12. Guerra F, Di Giacomo D., Ranieri J., Tunno M., Piscitani L., Ferri C. Chronic Kidney Disease and Its Relationship with Mental Health: Allostatic Load Perspective for Integrated Care. *J Pers Med*. 2021; 11 (12). 1367. doi: 10.3390/jpm11121367. PMID: 34945839.
 13. Старостина ЕГ, Тэйлор ГД, Квилти ЛК, Бобров АЕ, Мошняга ЕН, Пузырева НВ и др. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010; 4: 31–38. Starostina EG, Tejlol GD, Kvilti LK, Bobrov AE, Moshnyaga EN, Puzyreva NV et al. Torontskaya shkala aleksitimii (20 punktov): validizaciya russkoyazyichnoj versii na vyiborke terapevticheskix bolnyix. *Soczialnaya i klinicheskaya psixiatriya*. 2010; 4: 31–38. [In Russ].

Статья поступила в редакцию 28.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 28.04.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-66-77

ИНДУКЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИПОРТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С.В. Коротков¹, Е.А. Примакова¹, А.А. Сыманович¹, О.А. Лебедь², Т.В. Лебедева¹,
А.Е. Щерба¹, С.И. Кривенко¹, О.О. Руммо¹

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

² УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Введение. Несмотря на эффективность современных протоколов иммуносупрессивной терапии, частота отторжения при трансплантации печени достигает 40%. Перспективным решением этой проблемы является применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Введение МСК в регионарный кровоток трансплантата позволит усилить эффективность стандартной иммуносупрессии за счет дополнительного подавления иммунного ответа непосредственно в трансплантате. **Цель исследования:** оценить клиническую эффективность внутрипортального введения мезенхимальных стволовых клеток на этапе индукции иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени. **Материалы и методы.** Проведено рандомизированное проспективное исследование. В основной группе ($n = 14$) выполнялась внутрипортальная инфузия МСК во время трансплантации в количестве 20×10^6 клеток, в контрольной группе ($n = 14$) реперфузия трансплантата выполнялась по стандартной методике. Оценивались безопасность методики, функциональные показатели трансплантата, частота и тяжесть отторжения, почечная функция, концентрация такролимуса. Проводились гистологические, иммуногистохимические исследования и FISH-анализ. **Результаты.** В группе МСК не зафиксировано осложнений, связанных с введением клеток. Отмечено более быстрое восстановление функции трансплантата: уровень АСТ и АЛТ был достоверно ниже на 4-е сутки ($p < 0,05$), нормализация АСТ достигнута к 10-м суткам. Частота острого отторжения в группе МСК составила 21% против 28% в группе контроля, при этом в группе МСК наблюдались только легкие и умеренные формы отторжения. Экспрессия ММП-10 была достоверно ниже в группе МСК ($p = 0,01$). Концентрация такролимуса в группе МСК была ниже при сохранении адекватной глубины иммуносупрессии, что коррелировало с более быстрым восстановлением почечной функции (креатинин на 4-е сутки: 80 против 101 мкмоль/л, $p < 0,05$). FISH-анализ подтвердил присутствие МСК в трансплантате на 7-е сутки. **Заключение.** Внутрипортальное введение МСК при трансплантации печени является безопасным методом, способствующим более быстрому восстановлению функции трансплантата, снижению тяжести отторжения и уменьшению нефротоксичности такролимуса. Метод может быть рекомендован как дополнительный компонент иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: трансплантация печени, мезенхимальные стволовые клетки, внутрипортальная инфузия, острое почечное повреждение, острое отторжение трансплантата печени.

Для корреспонденции: Коротков Сергей Владимирович Адрес: 220051, Республика Беларусь, Минск, ул. Сергея Есенина, 79-115.

Тел. +375 29 1982818. E-mail: skorotkov@tut.by

Corresponding author: Sergey Korotkov. Address: 79-115, Seryeya Yesenina str., Minsk, 220051, Republic of Belarus.

Phone: +375 29 1982818. E-mail: skorotkov@tut.by

INTRAPORTAL INDUCTION OF MESENCHYMAL STEM CELLS FOR IMMUNOSUPPRESSION INDUCTION IN LIVER TRANSPLANTATION

S.V. Korotkov¹, E.A. Primakova¹, A.A. Symanovich¹, O.A. Lebed², T.V. Lebedeva¹, A.E. Shcherba¹, S.I. Krivenko¹, O.O. Rummo¹

¹ Minsk Scientific Research Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

² City Clinical Pathological Bureau, Minsk, Republic of Belarus

Background. Despite the effectiveness of modern immunosuppressive therapy protocols, acute rejection remains a significant challenge in liver transplantation (LT), occurring in up to 40% of cases. One promising strategy to improve graft tolerance and reduce rejection rates is the use of mesenchymal stem cells (MSCs). Administering MSCs directly into the regional circulation of the transplanted liver offers the potential to enhance the effects of standard immunosuppressive therapy by exerting a localized immunosuppressive effect at the graft site.

Objective: to evaluate the clinical efficacy of intraportal administration of MSCs during the induction phase of immunosuppressive therapy in patients undergoing LT. **Materials and methods.** A randomized prospective study was conducted involving two groups of LT recipients. In the experimental group (n = 14), patients received an intraportal infusion of MSCs during transplantation at a dose of 20×10^6 cells. The control group (n = 14) underwent standard transplant reperfusion without MSC administration. The study assessed the safety of the MSC infusion procedure, graft function, incidence and severity of acute rejection, renal function, and tacrolimus levels. Additional assessments included histological and immunohistochemical analyses, as well as fluorescence *in situ* hybridization (FISH). **Results.** No complications associated with MSC administration were observed. The MSC group demonstrated faster restoration of graft function, with significantly lower levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) by postoperative day 4 ($p < 0.05$), and normalization of AST achieved by day 10. The incidence of acute rejection was lower in the MSC group (21%) compared to the control group (28%), with only mild to moderate rejection observed in the MSC group. Additionally, expression of matrix metalloproteinase-10 (MMP10) was significantly reduced in the MSC group ($p = 0.01$). Tacrolimus levels were lower in the MSC group, yet adequate immunosuppression was maintained. This correlated with faster renal function recovery, with serum creatinine levels on day 4 significantly lower in the MSC group compared to controls (80 vs 101 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$). FISH analysis confirmed the presence of MSCs within the liver graft tissue on postoperative day 7. **Conclusion.** Intraportal administration of MSCs during LT is a safe approach that enhances faster graft function recovery, reduces the severity of acute rejection, and mitigates tacrolimus-associated nephrotoxicity. These findings support the potential of MSC therapy as a valuable adjunct to standard immunosuppressive regimens in LT.

Keywords: liver transplantation, mesenchymal stem cells, intraportal infusion, acute kidney injury, graft rejection.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) является эффективным методом лечения пациентов с диффузными и очаговыми поражениями печени в терминальных стадиях болезни. Пятилетняя выживаемость после ТП от доноров со смертью мозга достигает 75%, десятилетняя – 70% [1, 2]. Ключевым фактором успеха трансплантации, обеспечивающим долгосрочную выживаемость пациентов, является иммуносупрессивная терапия (ИСТ).

Тем не менее даже при использовании современных протоколов иммуносупрессии (ИС) частота развития острого отторжения в раннем послеоперационном периоде (РПОП) остается достаточно высокой и достигает 40% [3, 4].

Перспективным направлением на сегодняшний день являются клеточные биотехнологии с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Иммуномодулирующие свойства МСК позволяют рассматривать их как средство иммуносупрессивной терапии с минимальным количеством осложнений и побочных эффектов [5–7].

Особый интерес представляет локальная терапия МСК путем их введения в регионарный кровоток трансплантата, что позволяет создать высокую концентрацию клеточного продукта непосредственно в органе-мишени. Такой таргетный подход может значительно усилить эффективность стандартных протоколов иммуносупрессии за счет направленного воздействия на механизмы иммунного ответа в трансплантате [8, 9].

В этой связи **целью исследования** явилось обоснование клинической эффективности внутрипортального введения мезенхимальных стволовых клеток на этапе индукции иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для оценки эффективности внутрипортального введения МСК было проведено интервенционное рандомизированное проспективное сравнительное в двух группах исследование ($n = 28$). Основную группу составили 14 пациентов, которым во время трансплантации внутрипортально выполнялась инфузия МСК. Группу сравнения составили 14 реципиентов, у которых реперфузия донорской печени проходила по стандартной методике.

Критериями включения в исследование явились: пациенты с циррозом печени, находящиеся в листе ожидания; возраст 18 лет и старше; трансплантация печени от умершего донора; классическая методика трансплантации печени (с резекцией ретропеченочного отдела НПВ). Критерии невключения: возраст младше 18 лет, сплит-трансплантация, родственная трансплантация печени; нестандартная портальная реконструкция (рено-портальная, кава-портальная, шунто-портоанастомоз), ретрансплантация печени. Критерии исключения: первично не функционирующий трансплантат; тяжелая дисфункция трансплантата, требующая проведения ретрансплантации.

Конечные точки исследования: 1) первичные – частота развития осложнений, связанных с внутрипортальным применением МСК; частота гистологически подтвержденного отторжения трансплантата; интенсивность иммуновоспалительных реакций по данным иммуногистохимической оценки экспрессии матричной металлопротеиназы-10 (ММП-10) и каспазы-3 (Касп3); 2) вторичные – динамика восстановления функции печени, динамика восстановления функции почек, концентрация такролимуса, частота развития послеоперационных осложнений, длительность лечения.

Характеристика клеточного продукта

Для достижения поставленных целей исследования применялся биомедицинский клеточный продукт (БМКП) «Клетки мезенхимальные человека ТУ ВУ 100660677.001» (регистрационное удостоверение № ИМ-7.101480, регистрационный номер: МН-7.117650-1402 от 29.05.2014 г.). БМКП изготавливался на основе аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани доноров со смертью мозга и соответствовал «минимальным кри-

териям мезенхимальных стволовых клеток» (ISCT, 2006) [10].

Методика внутрипортального введения МСК

Разработанная методика внутрипортального введения МСК включала следующие этапы.

1. МСК вводили интраоперационно, в воротную вену трансплантата, через венозный катетер 16G, подключенный к шприцу с клеточным продуктом. Объем клеточного продукта составил 20 миллионов клеток в 20 мл физиологического раствора (0,9%) NaCl.
2. Введение МСК выполнялось после запуска портального кровотока. Скорость введения клеточного продукта составила 2 мл/мин (рис. 1).
3. После окончания инфузии клеточного продукта катетер удалялся из воротной вены, место имплантации катетера ушивалось.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трансплантата

Пункционная биопсия трансплантата выполнялась на 7-е сутки после операции (СПО), а также по необходимости при развитии дисфункции. Наличие или отсутствие отторжения диагностировалось согласно Банффской классификации. Для количественной оценки степени тяжести острого клеточного отторжения использовался индекс активности отторжения (RAI, Rejection Activity Index). Диагностика гуморального отторжения выполнялась иммуногис-

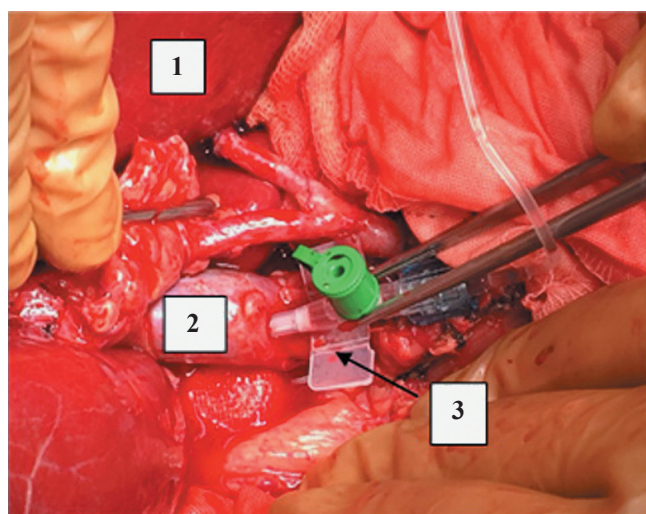


Рис. 1. Интраоперационное внутрипортальное введение мезенхимальных стволовых клеток: 1 – трансплантат; 2 – воротная вена; 3 – венозный катетер

Fig. 1. Intraoperative intraportal infusion of mesenchymal stem cells: 1 – liver graft; 2 – portal vein; 3 – venous catheter

тохимическим методом (ИГХ) с идентификацией фрагмента комплимента C4d, связанного с антителами [11–13]. В качестве дополнительного критерия верификации интенсивности аллоиммунного ответа на трансплантат проводилось иммуногистохимическое исследование тканевой экспрессии матриксной металлопротеиназы-10 и Каспазы-3 [14, 15].

Молекулярно-цитогенетическое исследование

Молекулярно-цитогенетическое исследование выполнялось методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с целью доказательства присутствия МСК в трансплантате путем определения альфа-сателлитных последовательностей в области Xp11.1–Xq11.1 и сателлитной ДНК III в области Yq12. Обязательным условием выполнения исследования для идентификации МСК в пересаженной печени явилось соблюдение принципа половой принадлежности донора, реципиента и мезенхимальных стволовых клеток – донор и реципиент должны отличаться по половому признаку с вводимым клеточным продуктом [16].

Статистические методы оценки результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Анализ нормальности распределения выполнялся с использованием критерия Шапиро–Уилка. Данные, имеющие распределение, отличающееся от нормального, представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки различий между группами по уровню количественного признака использовался U-критерий Манна–Уитни (MW). Для категориальных переменных проводился анализ таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера (F).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (табл. 1). Средний возраст пациентов в основной группе исследования составил 46 (39; 52) лет, в контрольной группе – 47 (40; 55) (MW, $p > 0,05$). В группе МСК мужчин было 7 (50%), женщин – 7 (50%), в контрольной группе – 8 (57%) и 6 (43%) соответственно (F, $p > 0,05$).

В группе МСК показанием к трансплантации печени явились: цирроз печени (ЦП) в исходе вирусного гепатита В – 1 (7%) пациент, цирроз печени в исходе вирусного гепатита В в комбинации с вирусным гепатитом D – 2 (14%), ЦП вирусной C-этиологии – 2 (14%), ЦП HCV-этиологии в комбинации с гепатоцеллюлярным раком – 3 (21%), криптогенный цирроз печени – 3 (21%), криптогенный цирроз печени в комбинации с ГЦР – 1 (7%), первичный склерози-

рующий холангит в комбинации с холангиоцеллюлярным раком – 1 (7%), ЦП в исходе аутоиммунного гепатита – 1 (7%). В контрольной группе: ЦП HBV-этиологии – 1 (7%) пациент, ЦП HBV-этиологии в комбинации с HDV – 1 (7%), ЦП HCV-этиологии – 3 (21%), ЦП HCV-этиологии в комбинации с гепатоцеллюлярным раком – 1 (7%), ЦП в исходе NASH – 1 (7%), криптогенный цирроз печени – 2 (14%), ЦП в исходе болезни Вильсона–Коновалова – 2 (14%) пациента, ЦП в исходе ПСХ – 1 (7%) пациентов, первичный билиарный цирроз – 1 (7%), ЦП в исходе АИГ – 1 (7%) (F, $p > 0,05$).

У 10 (71%) пациентов в группе МСК индукция иммуносупрессии (ИС) выполнялась глюкокортикоидными (ГКС), у 4 (29%) – ГКС в комбинации с ингибиторами рецептора интерлейкина-2 Т-лимфоцитов (IL2RA, базиликсимаб). В контрольной группе ГКС на индукцию ИС получили 9 (64%) пациентов, ГКС + IL2RA – 5 (36%) (F, $p > 0,05$) [17].

Таблица 1

Характеристика групп исследования Clinical parameters of patients

Показатель	Группа МСК	Контрольная группа	MW, р
Реципиенты			
MELD, баллы	18 (10; 23)	19 (14; 24)	
Na, ммоль/л	137 (134; 140)	137 (136; 138)	
Билирубин, мкмоль/л	67 (18; 126)	59 (25; 118)	
МНО	1,45 (1,19; 1,81)	1,4 (1,19; 1,77)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	4,6 (3,9; 6,7)	4,9 (4,45; 9,25)	
Креатинин, мкмоль/л	61 (51; 95)	65 (65; 101)	
СКФ, мл/мин	56 (43; 75,5)	53 (28; 70)	
Донорские факторы			
Возраст донора, лет	49 (40; 54)	48 (41; 60)	>0,05
Сутки в ОАР	4 (3; 5)	4 (3; 5)	
Hb, г/л	125 (102; 141)	130 (104; 150)	
АСТ, Е/л	49 (38; 68)	62 (46; 76)	
АЛТ, Е/л	33 (20; 91)	40 (24; 81)	
Na, ммоль/л	148 (142; 158)	151 (147; 162)	
МНО	1,27 (1,03; 1,4)	1,2 (0,94; 1,32)	
Операция			
Кровопотеря, мл	1500 (900; 2000)	1300 (1000; 2000)	
Общая ишемия, мин	515 (480; 570)	555 (460; 600)	>0,05
Тепловая ишемия, мин	45 (35; 50)	46 (40; 52)	
Агепатический период, мин	50 (38; 60)	55 (46; 60)	

Поддерживающая иммуносупрессия включала тройную терапию, состоящую из ингибиторов кальциневрина (такролимус), препаратов микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил, ММФ) и ГКС (метилпреднизолон). Такролимус назначался с 1-х СПО в дозировке 0,1 мг/кг в сутки, при развитии острого почечного повреждения назначение откладывалось до нормализации либо стабильной положительной динамики восстановления почечной функции. При стабильной функции трансплантата на фоне ОПП поддержание концентрации такролимуса допускалось на более низком уровне (менее 5 нг/мл) [17].

При развитии острого клеточного отторжения (ACR) пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, при гуморальном отторжении (AMR) выполнялись сеансы плазмафереза, применялся внутривенный иммуноглобулин. При иммунологической дисфункции трансплантата к схеме лечения добавлялся четвертый иммуносупрессант группы макролидов эверолимус, дозировка препаратов микофеноловой кислоты эскалировалась до 2000 мг в сутки [17].

Результаты исследования показали, что при внутрипортальном введении МСК местных осложнений, связанных с имплантацией катетера (тромбоз, кровотечение, разрыв, повреждение задней стенки ВВ), и системных осложнений (гипотензия, нарушение сердечного ритма, гипертермия, аллергические реакции) зафиксировано не было.

Введение МСК не приводило к нарушению локальной гемодинамики в трансплантате. Скорость

кровотока по воротной вене после реперфузии и инфузии МСК в основной группе составила 33 (27; 41) см/с, в контрольной – 36 (29; 42) см/с (MW, $p > 0,05$).

Гистологическое исследование интраоперационных биоптатов трансплантата печени в обеих группах, полученных после реперфузии, продемонстрировало отсутствие тромбозов микроциркуляторного русла (рис. 2).

Анализ лабораторных данных показал, что в течение первых суток после операции у пациентов обеих групп наблюдались признаки дисфункции трансплантата, обусловленные консервационным и ишемическим-реперфузионным повреждением (рис. 3).

В последующие сутки отмечалась положительная динамика в восстановлении функции трансплантата. У пациентов, которым проводилась локальная терапия мезенхимальными стволовыми клетками, процесс восстановления происходил быстрее.

К четвертым суткам после операции показатель АСТ и АЛТ был достоверно ниже в группе МСК (рис. 4). Уровень АСТ составил в основной группе 125 (85; 321) Ед/л, в контрольной группе – 190 (140; 352) Ед/л (MW, $p = 0,02$), уровень АЛТ – 279 (125; 456) и 358 (211; 606) Ед/л соответственно (MW, $p = 0,04$).

В основной группе нормализация АСТ наблюдалась уже к десятым суткам после операции. Уровень АСТ на 10-е СПО составил 34 (19; 51) Ед/л. В группе контроля уровень АСТ на 10-е СПО превышал нор-

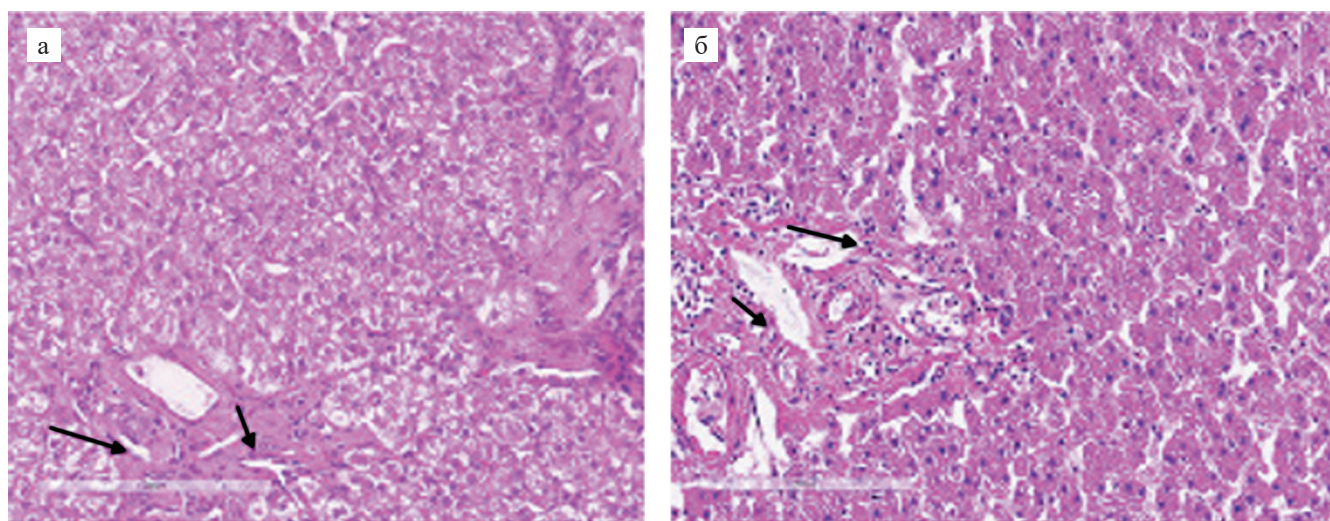


Рис. 2. Интраоперационная биопсия трансплантатов печени (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$): а – биоптат трансплантата печени после реперфузии и введения МСК (основная группа); б – биоптат трансплантата печени после реперфузии (контрольная группа). Стрелками показаны портальные капилляры со свободными просветами

Fig. 2. Intraoperative liver transplant biopsies (hematoxylin and eosin staining, 200 $\times$ magnification): а – biopsy after reperfusion and intraportal MSC administration (main group); б – biopsy after reperfusion without MSCs (control group). Arrows indicate portal capillaries with open lumens

мальное значение и был равен 53 (29; 92) Ед/л (MW, $p = 0,04$) (рис. 5).

Достоверных различий в восстановлении показателей билирубина, ЩФ, ГГТП, МНО в группах исследования получено не было (MW, $p > 0,05$).

При гистологическом исследовании биоптатов трансплантата печени у 3 (21%) пациентов основной группы было диагностировано острое клеточное отторжение; у 2 пациентов степень отторжения была легкой – 4 балла по шкале RAI, у 1 – умеренное, RAI 6 баллов. У пациентов контрольной группы отторжение трансплантата было верифицировано в 4 (28%) случаях: у 3 пациентов – клеточное, у 1 – гуморальное. При этом тяжесть острого клеточного отторжения по шкале RAI в контрольной группе была выше: 1 пациент имел умеренную степень отторжения –

RAI 7 баллов, 2 пациента – тяжелую, RAI 8 баллов (F, $p > 0,05$) (табл. 2).

Иммуногистохимическое исследование биоптатов печени, полученных на 7-е сутки после операции, включало определение экспрессии ММП-10 и Каспазы-3 для количественной оценки выраженности иммунологического повреждения трансплантата. (табл. 2).

При ИГХ-исследовании трансплантатов было выявлено, что экспрессия ММП-10 в гепатоцитах в группе МСК была достоверно ниже и составила 5% (3; 25), тогда как в контрольной группе этот показатель достигал 20% (10; 30) (MW, $p = 0,01$) (рис. 6, 7).

На рис. 7 продемонстрирована более интенсивная экспрессия ММП-10 в контрольной группе в сравнении с основной группой.

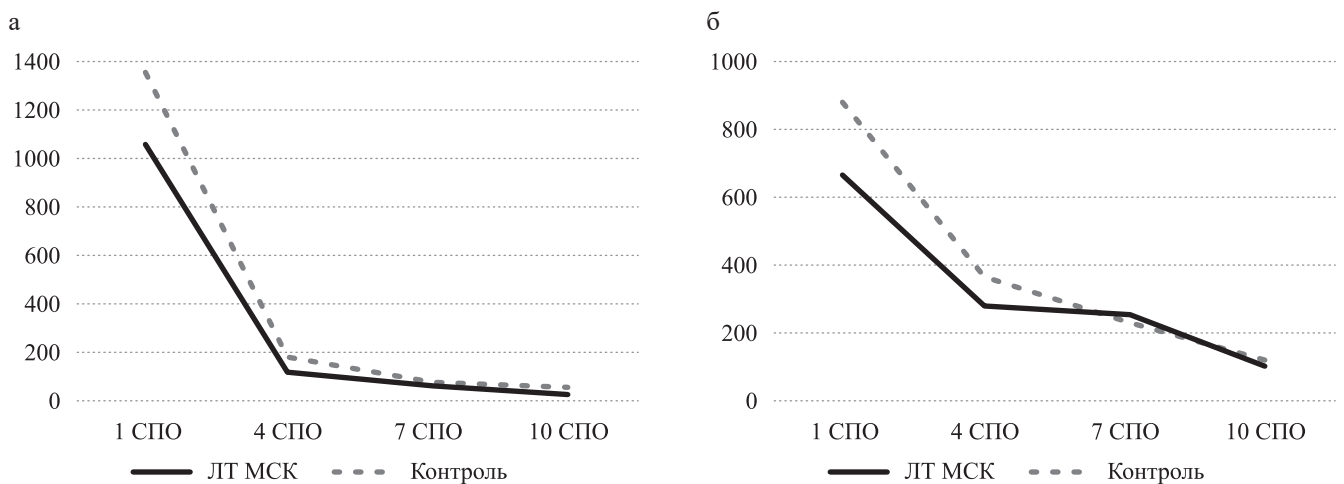


Рис. 3. Динамика АСТ и АЛТ в группах исследования: а – уровень АСТ (Ед/л); б – уровень АЛТ (Ед/л)

Fig. 3. Dynamics of AST and ALT levels in the study groups: а – AST levels (U/L); б – ALT levels (U/L)

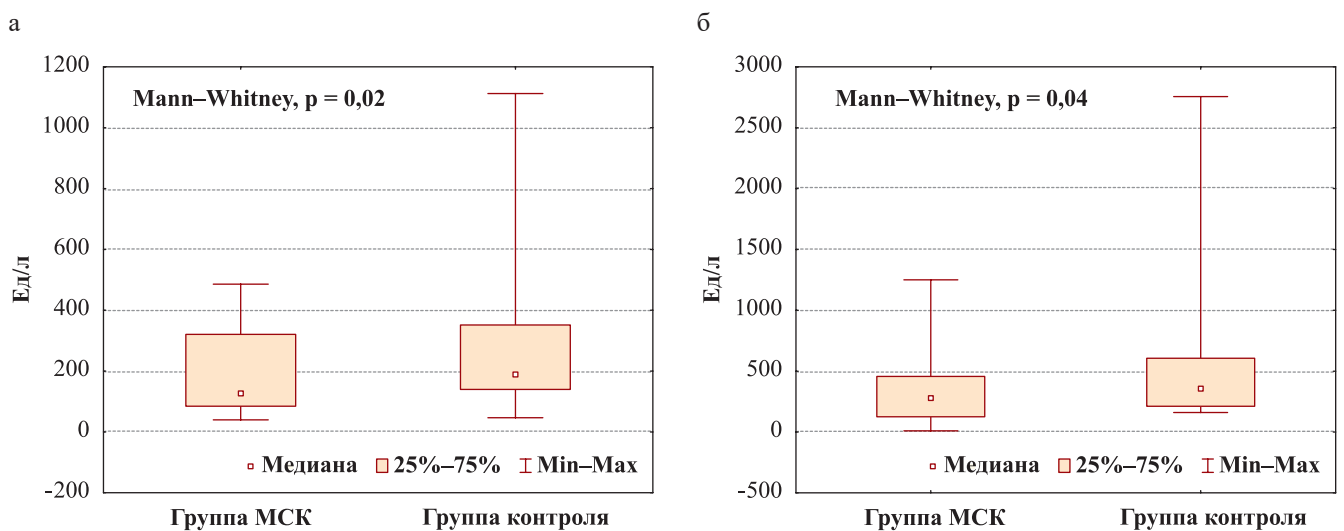


Рис. 4. Среднее значение уровня АСТ и АЛТ в группах исследования на 4-е СПО: а – уровень АСТ; б – уровень АЛТ

Fig. 4. Mean AST and ALT levels in the study groups on postoperative day (POD) 4: а – AST level; б – ALT level

Иммуногистохимический анализ экспрессии Каспазы-3 не выявил статистической значимости и составил 70 (60; 85) % и 75 (70; 90) % в группе МСК и группе контроля соответственно (MW, $p > 0,05$).

FISH-анализ, проведенный на 7-е сутки после операции, подтвердил присутствие МСК с кариотипом, отличным от донора и реципиента (рис. 8).

Определение концентрации такролимуса показало, что уровень иммуносуппрессанта в крови был ниже на протяжении всего раннего послеоперационного периода в группе МСК (табл. 3).

На 14-е сутки после трансплантации этот показатель имел статистическую значимость – концентрация такролимуса в группе МСК составила 5,2 (2,6;

6,7) нг/мл, в группе контроля – 6,7 (4,3; 9,5) (MW, $p = 0,04$).

Динамика функции почек представлена в табл. 4. В первые двое суток после операции у пациентов обеих групп отмечалось повышение уровня мочевины и креатинина, а также снижение скорости клубочковой фильтрации, что было связано с развитием периоперационного почечного повреждения.

Согласно международным рекомендациям KDIGO (2012) [18], острое почечное повреждение (ОПП) характеризуется одним из следующих признаков: 1) повышение уровня креатинина более чем в 1,5 раза, 2) увеличение креатинина на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов, 3) уменьшение скорости диуреза до 0,5 мл/кг/ч на протяжении 6 часов.

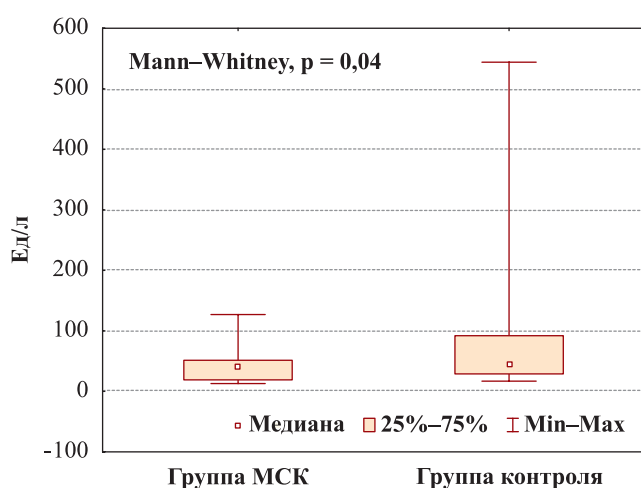


Рис. 5. Среднее значение уровня АСТ в группах исследования на 10-е СПО

Fig. 5. Mean AST levels in the study groups on postoperative day (POD) 10

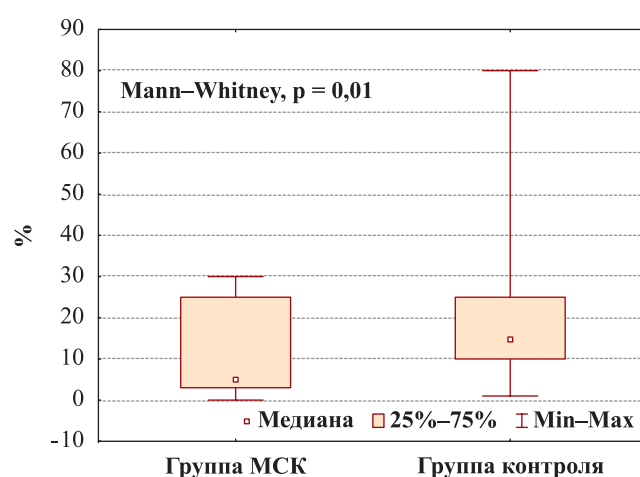


Рис. 6. Среднее значение экспрессии ММП-10 в биоптатах трансплантата печени на 7-е СПО

Fig. 6. Mean MMP-10 expression levels in liver transplant biopsies at postoperative (POD) day 7

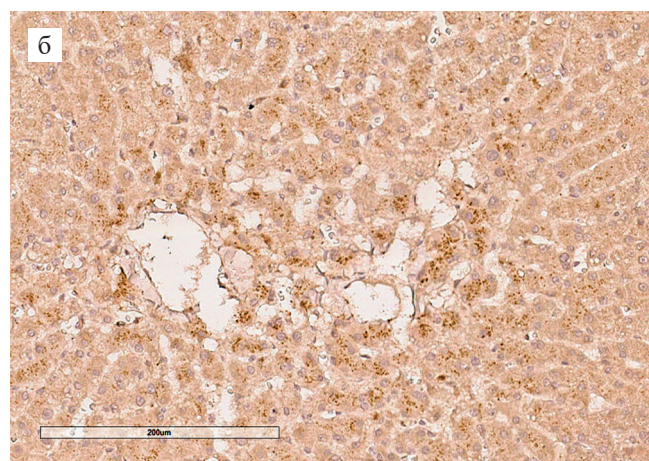
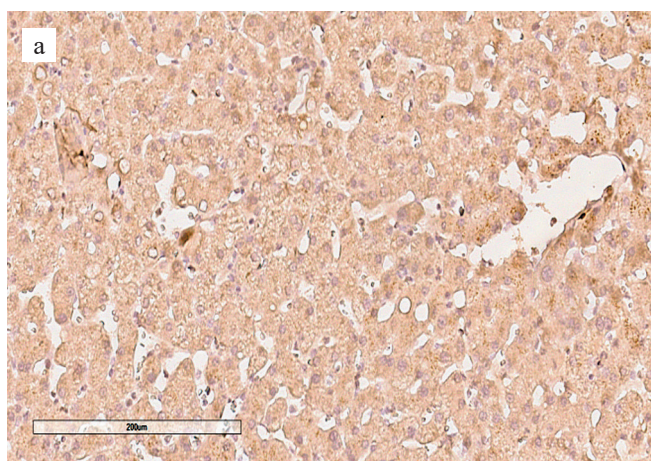


Рис. 7. Экспрессия ММП-10 в трансплантате печени: а – группа МСК, б – контрольная группа (ИГХ-окрашивание с антителами к ММП-10, $\times 200$)

Fig. 7. Immunohistochemical (IHC) staining of MMP-10 expression in liver transplant biopsies (200 $\times$ magnification): а – MSC group; б – control group

Анализ изменений функции почек показал, что отношение уровня креатинина в первые сутки после операции к дооперационному уровню составило 1,51 (1,13; 2,19) в группе МСК и 1,58 (1,32; 1,88) в контрольной группе (MW, $p > 0,05$). На вторые сутки после

Таблица 2

**Сравнительная характеристика
гистологического исследования биоптатов
трансплантата**

**Comparative histological characteristics of liver
transplant biopsies**

	Группа ЛТ МСК (n = 14)	Контрольная группа (n = 14)
Отторжение	3 (21%)	4 (28%)
ACR	3	3
Легкое (RAI 4–5)	2	–
Среднее (RAI 6–7)	1	1
Тяжелой (RAI 8–9)	–	2
AMR	–	1
ММП-10, %	5 (3; 25)*	20 (10; 30)
Каспаза-3, %	70 (60; 85)	75 (70; 90)

Примечание. * – отличие достоверно по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

Note. * – indicates a statistically significant difference compared to the control group ($p < 0.05$).

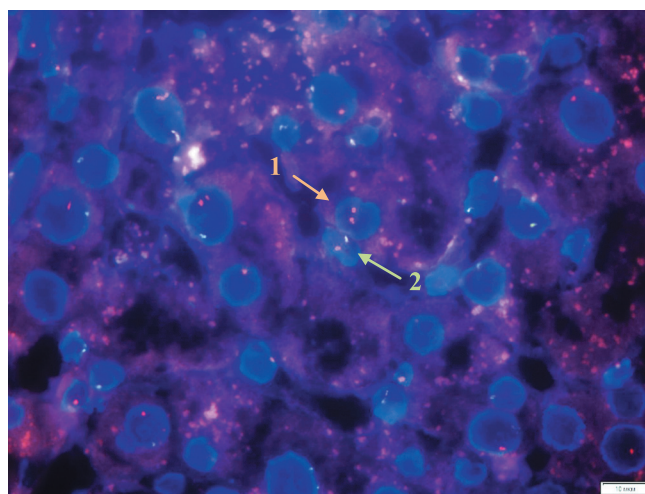


Рис. 8. FISH-исследование биоптата трансплантата: 1 – клетка с двумя копиями альфа-сателлитных последовательностей в области центромеры хромосомы X (Xp11.1–Xq11.1), остальная клеточная популяция (2) содержит альфа-сателлитную последовательность в области центромеры хромосомы X (Xp11.1–Xq11.1) и сателлитную ДНК III в области Yq12 хромосомы Y

Fig. 8. FISH analysis of liver transplant biopsy: 1 – cell with two copies of alpha satellite sequences in the centromeric region of chromosome X (Xp11.1–Xq11.1); 2 – remaining cell population containing both an alpha satellite sequence in the centromeric region of chromosome X (Xp11.1–Xq11.1) and satellite DNA III in the Yq12 region of chromosome Y

Таблица 3

**Сравнительная характеристика концентрации такролимуса в группах
Comparative characteristics of tacrolimus levels between the groups**

Сутки	Группа	СПО				
		2	4	7	10	14
Тас, нг/мл	МСК	0 (0; 0,6)	0,8 (0; 2)	3,2 (0,8; 4,9)	4,9 (3; 8,2)	5,2* (2,6; 6,7)
	Контр.	1 (0; 2,5)	2 (0,9; 3,4)	4,1 (2,1; 6,1)	5,7 (3,3; 7,1)	6,7 (4,3; 9,5)

Примечание. * – отличие достоверно по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

Note. * – indicates a statistically significant difference compared to the control group ($p < 0.05$).

Таблица 4

**Сравнительная характеристика лабораторных показателей почечной функции
Comparative characteristics of laboratory indicators of kidney function**

Сутки	Группа	СПО						
		0	1	2	4	7	10	14
Моч., ммоль/л	МСК	4,6 (4,1; 6,6)	10,75 (9; 13)	16,15 (12,2; 20,4)	10,8* (8; 17,2)	8,25 (5,1; 12)	7,05 (5,5; 10,1)	7,85 (5,2; 11)
	Контр.	4,9 (3,4; 7,6)	8 (6,5; 13)	14,7 (9,2; 20,8)	14 (7,4; 18)	6,1 (4,4; 8,4)	7,2 (5,8; 10,2)	7,6 (5,1; 12,2)
Креат., мкмоль/л	МСК	61 (52; 91)	110 (79; 154)	128 (70; 186)	80* (62; 123)	78,4 (57; 99)	78 (61; 108)	86 (65; 94)
	Контр.	65 (57; 84)	112 (81; 137)	118 (84; 166)	101 (70; 132)	84 (63; 108)	78 (66; 102)	82 (65; 107)
СКФ, мл/мин	МСК	56 (34; 70)	37 (20; 61)	31 (19; 47)	33 (14; 44)	45,5 (25; 57)	42,5 (32; 59)	38 (28,3; 57)
	Контр.	53 (45; 64)	32,25 (24; 45)	25 (16,2; 38)	31 (18; 50)	33 (23; 56)	41 (29; 54)	38 (24,7; 59)

Примечание. * – отличие достоверно по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

Note. * – indicates a statistically significant difference compared to the control group ($p < 0.05$).

операции эти показатели были 1,63 (1,28; 2,49) и 1,64 (1,26; 2,43) соответственно (MW, $p > 0,05$). Разница в уровне креатинина между первым днем после операции и дооперационным уровнем составила 45 (8; 90) мкмоль/л в основной группе и 41 (21; 53) мкмоль/л в контрольной группе (MW, $p > 0,05$), а между вторым днем после операции и дооперационным уровнем – 39 (13; 125) и 50 (24; 84) мкмоль/л соответственно (MW, $p > 0,05$). Эти результаты указывают на развитие почечного повреждения в обеих группах после операции (табл. 5).

Отсутствие статистически значимых различий в отношениях и изменениях уровней креатинина на первые и вторые сутки после операции по сравнению с исходным уровнем свидетельствовало об однородности групп по функции почек и отсутствию влияния МСК на развитие острого почечного повреждения.

Вследствие ОПП потребовалось отсроченное назначение такролимуса в обеих группах исследования. Временной интервал до начала приема препарата был сходным: 3 (2; 4) суток для группы МСК и 2 (1; 4) суток для контрольной группы (MW, $p = 0,15$). Клиническое значение данного результата заключалось в

том, что сроки назначения такролимуса не оказывали влияния на течение послеоперационного периода и клинические исходы у пациентов обеих групп.

Учитывая, что в группе МСК наблюдались более низкая концентрация такролимуса и более быстрое восстановление функции почек (к 4-м СПО уровень мочевины в группе МСК составил 10,8 (8; 17,2) ммоль/л, в группе контроля – 14 (7,4; 18) ммоль/л (MW, $p = 0,03$), уровень креатинина – 80 (62; 123) и 101 (70; 132) мкмоль/л (MW, $p = 0,04$) соответственно), было проведено исследование корреляционной связи между показателями функции почек и концентрацией такролимуса.

На четвертые сутки послеоперационного периода установлена прямая корреляционная связь между концентрацией такролимуса и уровнем креатинина: высокая концентрация такролимуса соответствовала повышенному уровню креатинина (S_p , $p = 0,008$) (рис. 9).

Частота развития ранних послеоперационных осложнений в группах была приблизительно одинаковой и не имела статистически значимых различий (F , $p > 0,05$) (табл. 6).

Таблица 5

Характеристика групп по развитию ОПП в раннем послеоперационном периоде
Characteristics of groups according to development of AKI in the early postoperative period

Креатинин, мкмоль/л	Группа МСК (n = 14)	Контрольная группа (n = 14)	MW, p
1 СПО / 0 СПО	1,51 (1,13; 2,19)	1,58 (1,32; 1,88)	$p > 0,05$
2 СПО / 0 СПО	1,63 (1,28; 2,49)	1,64 (1,26; 2,43)	$p > 0,05$
Δ 1 СПО – 0 СПО	45 (8; 90)	41 (21; 53)	$p > 0,05$
Δ 2 СПО – 0 СПО	39 (13; 125)	50 (24; 84)	$p > 0,05$

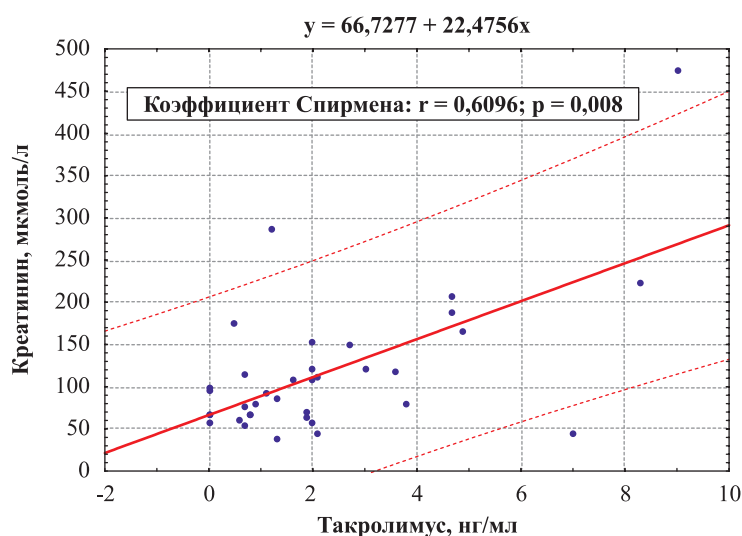


Рис. 9. Зависимость между уровнем креатинина и концентрацией такролимуса на 4-е СПО

Fig. 9. Correlation between serum creatinine levels and tacrolimus concentration on postoperative day (POD) 4

Таблица 6

Осложнения после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде**Early postoperative complications following liver transplantation**

Осложнения	Группа МСК (n = 14)		Контрольная группа (n = 14)	
Сосудистые	1	7%	0	0%
– артериальные (стеноз печеночной артерии)	1	7%	0	0%
Билиарные	2	14%	1	7%
– желчеистечение	1	7%	0	0%
– анастомотическая стриктура	1	7%	1	7%
ИОХВ (инфекция области хирургического вмешательства)	1	7%	2	14%
– поверхностная	0	0%	1	7%
– глубокая	1	7%	1	7%
Внутрибрюшное кровотечение	1	7%	1	7%

Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии в группе МСК составила 3 (2; 4) суток, в группе контроля – 3 (2; 5) суток (MW, $p > 0,05$).

Длительность стационарного лечения после трансплантации пациентов в основной группе исследования составила 17 (14; 20) суток, что на двое суток меньше по сравнению с контрольной группой – 19 (15; 24) суток, однако эта разница не достигла статистической значимости (MW, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали безопасность и эффективность внутрипортального введения мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени. Отсутствие местных и системных осложнений, связанных с введением МСК, а также нормальные показатели портальной гемодинамики и отсутствие микротромбозов в биоптатах подтвердили безопасность разработанной методики.

Анализ функциональных показателей трансплантата показал более быстрое восстановление печеночной функции в группе МСК, что проявлялось достоверно более низкими уровнями трансаминаз на 4-е СПО и более ранней нормализацией АСТ – к 10-м СПО.

Положительным результатом исследования явилась тенденция к снижению частоты и тяжести острого отторжения в группе МСК. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий при развитии иммунологической дисфункции трансплантата (21% в основной группе и 28% в группе контроля), в группе МСК наблюдались только случаи легкого и умеренного клеточного отторжения, тогда как в контрольной группе были зарегистрированы случаи тяжелого клеточного и гуморального отторжения. Данное наблюдение подтверждается достоверно более низкой экспрессией ММП-10 в биоптатах группы

МСК и указывает на менее выраженное иммунологическое повреждение трансплантата.

Наблюдаемые положительные эффекты внутрипортального введения МСК могут быть обусловлены несколькими механизмами действия этих клеток. Во-первых, МСК обладают способностью к паракринной секреции различных противовоспалительных факторов, включая IL-10 и TGF- β , которые подавляют активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов. Во-вторых, МСК могут модулировать функцию антиген-презентирующих клеток и продукцию провоспалительных цитокинов. В-третьих, МСК способствуют генерации регуляторных Т-клеток, которые играют ключевую роль в поддержании иммунологической толерантности к трансплантату [5–7].

Присутствие введенных МСК в трансплантате на 7-е СПО, подтвержденное FISH-анализом, свидетельствует о способности клеток к длительному присутствию в органе-мишени. Это может объяснять наблюдаемые иммуномодулирующие эффекты.

Важно отметить, что несмотря на низкий иммунотененциал МСК за счет слабой экспрессии молекул HLA I типа и отсутствия экспрессии антигенов HLA II типа, при использовании аллогенных мезенхимальных стволовых клеток существуют риски иммунного ответа со стороны реципиента [19]. Такой риск особенно актуален при повторных введениях клеточного продукта или недостаточной степени иммуносупрессии. В нашем исследовании мы не наблюдали клинически значимых иммунных реакций против МСК или случаев острого отторжения, ассоциированного с клеточной терапией. Вероятнее всего, этому способствовала проводимая после трансплантации печени стандартная иммуносупрессивная терапия, однократное и локальное введение МСК в трансплантат, а также непосредственное иммуносупрессивное воздействие МСК на иммунную систему.

Особого внимания в исследовании заслуживает возможность снижения концентрации такролимуса в группе МСК при сохранении адекватной иммуносупрессии. Учитывая выявленную корреляцию между уровнем такролимуса и креатинина, снижение концентрации ингибитора кальциневрина может способствовать уменьшению нефротоксичности и более быстрому восстановлению почечной функции, что наблюдалось в группе МСК к 4-м СПО.

Отсутствие различий в частоте других послеоперационных осложнений и тенденция к сокращению сроков госпитализации в группе МСК дополнительно подтверждают безопасность и потенциальную клиническую эффективность предложенной методики.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, изучавших применение клеточной терапии при трансплантации солидных органов. Q. Sun et al. (2018) при трансплантации почки показали безопасность и эффективность локального введения МСК через почечную артерию [8].

F. Popp et al. (2011) продемонстрировали безопасность инфузии МСК в воротную вену трансплантата печени [9]. Исследователями была показана возможность иммунозамещения МСК ингибиторов кальциневрина, а также эффективность клеточной терапии в комбинации с микофенолатами, что обосновывает предложенный нами протокол иммуносупрессии с минимизацией ингибиторов кальциневрина.

Таким образом, наши результаты подтверждают потенциал МСК в качестве дополнения к стандартной иммуносупрессивной терапии и дополняют имеющиеся данные об эффективности и безопасности клеточной терапии при трансплантации солидных органов, демонстрируя перспективность применения МСК для профилактики отторжения и улучшения функции трансплантата печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило разработать и внедрить безопасную методику внутриворотного введения мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени. Применение данного метода продемонстрировало ряд значимых клинических преимуществ.

1. Доказана безопасность технологии – отсутствие местных и системных осложнений при введении МСК.
2. Подтверждена эффективность метода в отношении функционального восстановления трансплантата, что проявилось более быстрой нормализацией печеночных показателей.
3. Установлено положительное влияние МСК на течение иммунологических процессов – тенденция к снижению тяжести эпизодов отторжения

и уменьшение экспрессии маркеров иммунного повреждения.

4. Выявлена возможность снижения концентрации такролимуса без потери эффективности иммуносупрессии, что способствует уменьшению нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения внутриворотной инфузии МСК как дополнительного компонента иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ahmad J, Friedman S, Danczygier H. Mount Sinai expert guides. Hepatology. Wiley Blackwell; 2014.
2. Millson C, Considine A, Cramp M, Holt A, Hubscher S, Hutchinson J et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline – part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterology*. 2020; 11 (5): 1–12. doi: 10.1136/flgastro-2019-101216.
3. Busuttil R, Klintmalm G. Transplantation of the liver. 3d ed. Elsevier; 2015.
4. Taner T. Liver Transplantation: Rejection and Tolerance. *Liver Transplantation*. 2017; 23 (S1): S85–S88. doi: 10.1002/lt.24840.
5. Vandermeulen M, Grégoire C, Briquet A, Lechanteur C, Beguin Y, Detry O. Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (44): 16418–16432. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16418.
6. Wen F, Yang G, Yu S, Liu H, Liao N, Liu Z. Mesenchymal stem cell therapy for liver transplantation: clinical progress and immunomodulatory properties. *Stem Cell Research and Therapy*. 2024; 15 (320): 1–12. doi: 10.1186/s13287-024-03943-6.
7. Басок ЮБ, Пономарева АС, Грудинин НВ, Круглов ДН, Богданов ВК, Белова АД и др. Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; XXVII (1): 114–134. Basok YuB, Ponomareva AS, Grudin NV, Kruglov DN, Bogdanov VK, Belova AD et al. Use of mesenchymal stem cells in solid organ transplantation: challenges and prospects. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025; XXVII (1): 114–134. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2025-1-114-134.
8. Sun Q, Huang Z, Han F, Zhao M, Cao R, Zhao D et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med*. 2018; 16 (52): 1–10. doi: 10.1186/s12967-018-1422-x.
9. Popp F, Fillenberg B, Eggenhofer E, Renner P, Dillmann J, Benseler V et al. Safety and feasibility of third-

- party multipotent adult progenitor cells for immunomodulation therapy after liver transplantation – a phase I study (MISOT-I). *J Transl Med.* 2011; 9 (124): 1–10. doi: 10.1186/1479-5876-9-124.
10. Dominici M, 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.
 11. Demetris A, Bellamy C, Hübscher S, O’Leary J, Randhawa P, Feng S et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2016; 16 (10): 2816–2835. doi: 10.1111/ajt.13909.
 12. Борбат АМ, Дубова ЕА, Гайнуллина ЕР, Лишчук СВ. Протокол гистологического исследования дисфункции трансплантата печени. *Архив патологии.* 2019; 81 (6): 71–73. Borbat AM, Dubova EA, Gainullina ER, Lishchuk SV. Protokol gistologicheskogo issledovaniya disfunktsii transplantata pecheni. *Arkhiv patologii.* 2019; 81 (6): 71–73. doi: 10.17116/patol20198106171.
 13. Шкалова ЛВ, Можейко НП, Ильинский ИМ, Мойсюк ЯГ, Цирульникова ОМ, Готье СВ. Диагностика острого отторжения по пункционным биоптатам аллотрансплантированной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011; 13 (3): 15–19. Shkalova LV, Mozheyko NP, Ilyinskiy M, Moisyuk YaG, Tsurulnikova OM, Gautier SV. The diagnosis of liver allograft acute rejection in liver biopsies. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2011; 13 (3): 15–19.
 14. Duarte S, Baber J, Fujii T, Coito A. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biology.* 2015; 44: 147–156. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.004.
 15. Федорук ДА, Курковский ЛВ, Садовский ДН, Петренко КИ, Лебедь ОА, Федорук АМ и др. Влияние гипотермической оксигенированной машинной перфузии на степень ишемического повреждения трансплантатов печени. *Военная медицина.* 2020; 2: 68–75. Fedoryuk DA, Kirkovsky LV, Sadovsky DN, Petrenko KI, Lebed OA, Fedoryuk AM et al. Influence of hypothermic oxygenated machine perfusion on the degree of ischemic damage of ecd liver grafts. *Military medicine.* 2020; 2: 68–75. [In Russ, English abstract].
 16. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S. ISCN (2020). An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. S. Karger AG; 2020.
 17. Minzdrav.gov.by [Интернет]. Клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» (утвержден МЗ РБ 13.02.2023 № 31). [Internet] Klinicheskiy protokol «Transplantatsiya pecheni (vzrosloe i detskoe naselenie)» (utverzhdhen MZ RB 13.02.2023 № 31). <https://minzdrav.gov.by>.
 18. Kidney-international.org [Internet]. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements. 2012; 2 (16): 1–138. <https://kidney-international.org>.
 19. Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12 (5): 383–396. doi: 10.1038/nri3209.

Статья поступила в редакцию 21.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 21.04.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-78-87

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ, АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Н. Хостелиди^{1, 2}, О.В. Шадринова¹, М. Тен¹, М.А. Зайцев¹, Е.В. Шагдилеева¹,
Е.А. Десятник¹, Т.С. Богомолова¹, С.М. Игнатьева¹, Ю.В. Борзова¹

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

² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Трансплантация внутренних органов – высокотехнологичное лечение, существенно улучшающее выживаемость и качество жизни пациентов. Инфекции остаются ведущей причиной смертности среди реципиентов трансплантатов внутренних органов. Инвазивный аспергиллез является второй наиболее распространенной инвазивной грибковой инфекцией у данной категории пациентов и связан со значительной смертностью (до 90%). В статье представлен клинический случай инвазивного аспергиллеза (ИА) после трансплантации сердца, а также опыт ведения пациентов с данной нозологией на основании данных регистра. В период с сентября 2010 г. по октябрь 2024 г. в регистр включили 23 взрослых пациента с ИА после трансплантации внутренних органов. В большинстве случаев ИА развивался после трансплантации сердца – 65%, почки – 31%, реже после трансплантации легких – 4%. Основной локализацией ИА были легкие – 96%. Диагноз был установлен на основании прямой микроскопии биосубстратов – бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и биоптатов – у 50% пациентов, у 35% возбудитель был выделен в культуре. Основным возбудителем ИА был *Aspergillus fumigatus* (73%), реже – *Aspergillus niger* (18%) и *Aspergillus flavus* (9%). Положительный тест на галактоманнан в БАЛ определили у 85% пациентов. Использовали таргетную антимикотическую терапию у всех пациентов: вориконазол (87%), эхинокандин (17%), итраконазол (4%). Общая выживаемость пациентов (в течение 90 дней) – 78%. В обзоре литературы представлены основные подходы к диагностике и лечению инвазивных инфекций, ассоциированных с *Aspergillus spp.*

Ключевые слова: *Aspergillus spp.*, аспергиллез, инвазивный аспергиллез, иммуносупрессивная терапия, трансплантация внутренних органов, трансплантация сердца.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN INTERNAL ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS: A CASE REPORT, REGISTRY ANALYSIS, AND LITERATURE REVIEW

S.N. Khostelidi^{1, 2}, O.V. Shadrivova¹, M. Ten¹, M.A. Zaitsev¹, E.V. Shagdileeva¹,
E.A. Desyatnik¹, T.S. Bogomolova¹, S.M. Ignatieva¹, Yu.V. Borzova¹

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

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

Internal organ transplantation is a high-tech medical intervention that significantly improves patient survival and quality of life. However, infections remain the leading cause of mortality in organ transplant recipients. Invasive aspergillosis (IA) is the second most common invasive fungal infection in this population and is associated with high mortality rates, reaching up to 90%. This article presents a clinical case of IA following heart transplantation (HT), along with an analysis of registry data and institutional experience in managing this serious complication based on registry data. Between September 2010 and October 2024, 23 adult patients with IA following an internal

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

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

organ transplantation were included in the institutional registry. Most IA cases occurred after heart transplantation (65%), followed by kidney transplantation (31%), and, less commonly, lung transplantation (4%). The lungs were the primary site of IA (96% of cases). Diagnosis was confirmed through direct microscopy of clinical samples, such as bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and tissue biopsies, in 50% of patients, while fungal cultures yielded positive results in 35% of cases. The predominant pathogen was *Aspergillus fumigatus* (73%), followed by *Aspergillus niger* (18%) and *Aspergillus flavus* (9%). A positive galactomannan test in BAL was detected in 85% of patients. All patients received targeted antifungal therapy, primarily with voriconazole (87%), while echinocandins and itraconazole were used in 17% and 4% of cases, respectively. Overall 90-day patient survival was 78%. The literature review outlines the main approaches to the diagnosis and management of invasive infections associated with *Aspergillus spp.*

Keywords: *Aspergillus spp.*, aspergillosis, invasive aspergillosis, immunosuppressive therapy, organ transplantation, heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация внутренних органов – сложное оперативное вмешательство, сопровождающееся длительной иммуносупрессивной терапией, направленной на сохранение жизнеспособности и функции трансплантированного органа за счет подавления работы иммунной системы реципиентов для предотвращения отторжения. Состояние иммуносупрессии создает условия, при которых иммунная система не способна полноценно отвечать на инфекции [1–3].

Патогены, вызывающие инфекционные осложнения, могут различаться в зависимости от сроков трансплантации. Ранние инфекции (в течение первого месяца) с большей вероятностью вызваны внутрибольничными патогенами, а также могут быть предопределены донорскими инфекциями. Условно-патогенные возбудители становятся причиной инфекционных осложнений в течение последующих 3–12 месяцев после проведения трансплантации, что отражает значительное влияние иммуносупрессивной терапии. Поздние инфекции (через 12 месяцев и более) могут быть вызваны условно-патогенными микроорганизмами у пациентов, которым требуется более выраженная иммуносупрессия или которые подвергаются дополнительным воздействиям окружающей среды. Тем не менее характер и сроки инфекций могут значительно варьировать в зависимости от выбора иммуносупрессивных препаратов и продолжительности антимикробной терапии [1–3]. Среди грибковых патогенов наиболее частыми возбудителями являются грибы рода *Candida*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* и *Pneumocystis*.

Инвазивный аспергиллез (ИА) является второй наиболее распространенной инвазивной грибковой инфекцией у данной категории пациентов и связан со значительной смертностью – от 30 до 90% в зависимости от вида трансплантированного органа, степени иммуносупрессии и клинического варианта ИА [2, 3]. Число публикаций, посвященных данной проблеме в РФ, в настоящее время ограничено.

В статье представлен опыт лечения инвазивного аспергиллеза легких у пациентки после трансплан-

тации сердца, проведен анализ данных регистра пациентов с инвазивным аспергиллезом после трансплантации органов и обзор литературы.

Цель исследования: оценить факторы риска, этиологию, особенности клинической картины, диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у реципиентов внутренних органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторы статьи для постановки диагноза «инвазивный микоз» использовали критерии EORTC/MSG, 2020 [4]. Для оценки факторов риска, этиологии, особенностей клинической картины, особенностей диагностики и лечения использовали регистр больных инвазивным аспергиллезом [5], созданный на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 13.5 (StatSoft, Inc., США). Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Майера.

Для анализа литературных данных использовали поисковые базы PubMed (на декабрь 2024 г.), ClinicalKey (на декабрь 2024 г.) и e-library (на декабрь 2024 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Aspergillus spp.*, аспергиллез, инвазивные микозы, инвазивный аспергиллез, трансплантация внутренних органов, трансплантация легких, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация почки.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка З., 53 года, поступила в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова с жалобами на кашель с трудно отделяемой мокротой, подъемы температуры тела до 37,8 °С.

Из анамнеза заболевания известно, что у пациентки была диагностирована лимфома Ходжкина в 1991 году. Провели 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме МОРР (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон) и 28 курсов лучевой терапии, после

чего была достигнута стойкая ремиссия, которая сохраняется по настоящее время.

В 2016 году диагностирован рак левой молочной железы, T4bN3M1 IV ст. В 2017 г. выполнена радикальная мастэктомия по Madden слева. Провели 8 курсов ПХТ по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² в/в, № 6 1 раз в 3 недели) и 3 курса биологической терапии (трастузумаб) в 2016–2017 гг. Ремиссия заболевания сохраняется.

В 2019 году перенесла микотический кератouveит, обусловленный *Fusarium spp.*, потребовавший стационарного лечения и назначения системной антимикотической терапии (вориконазол 400 мг в сутки). Была выполнена сквозная кератопластика, трансплантация роговицы правого глаза, но развилось тотальное помутнение трансплантата, миопия высокой степени, осложненная хориоретинальной дегенерацией.

После проведенных курсов лучевой терапии у пациентки развилась симптоматика хронической сердечной недостаточности (ХСН), диагностировали постлучевое поражение сердца и кардиомиопатию смешанного генеза.

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: нарастали отеки, учащались загрудинные боли. При очередном обследовании были выявлены: снижение фракции выброса ЛБ ст., двусторонний гидроторакс, митральная недостаточность I–2-й ст., трикуспидальная недостаточность I–2-й ст., легочная гипертензия 2-й ст., пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия, атеросклероз коронарных артерий (стеноз правой коронарной артерии 70%). Пациентка длительно наблюдалась у кардиолога. Ввиду отсутствия эффекта от стандартных схем терапии и нарастания признаков ХСН, была рекомендована трансплантация сердца. В октябре 2023 года была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике.

В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) инициирована иммуносупрессивная терапия (ИСТ) в стандартных дозах: микофеноловая кислота 180 мг в сутки с перерывами и полной отменой (в связи с развитием агранулоцитоза через месяц от начала лечения), преднизолон максимальной дозой 12 мг в сутки, такролимус с дозировкой 3 мг и более с учетом терапевтической концентрации в крови.

При очередном осмотре в декабре 2023 года появились вновь жалобы на одышку. Была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) впервые был обнаружен единичный очаг в S4 (9 мм в диаметре без четких контуров), двусторонний гидроторакс. Проведен курс антибактериальной терапии, на фоне которого наблюдали полный регресс очага в S4 справа и скопления жид-

кости в правой плевральной полости, слева количество жидкости уменьшилось.

Пациентка была обследована в противотуберкулезном диспансере по месту жительства: диаскинтест – положительный; в анализе мокроты кислотоустойчивые микроорганизмы не обнаружены.

В мае 2024 года пациентка стала отмечать подъемы температуры тела до 37,8 °С. Была выполнена КТ органов грудной полости: в S2, S6 правого легкого выявили новые инфильтраты неправильной формы на фоне интерстициальных изменений. Получала антибактериальную терапию левофлоксацином в течение 10 дней с положительным клиническим эффектом.

Повторно направлена к фтизиатру. Находилась на стационарном обследовании в противотуберкулезном стационаре в июне 2024 года. При обследовании: микроскопия мокроты и промывной жидкости из бронхов на микобактерии – отрицательные, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мокроте и промывной жидкости из бронхов ДНК микобактерий туберкулезного комплекса не обнаружена. При посеве бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ): рост *Klebsiella pneumoniae* 1×10^3 КОЕ/мл и *Aspergillus spp.* 1×10^4 КОЕ/мл. Выполнен тест на галактоманнан из БАЛ (в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашикина) – результат положительный (индекс оптической плотности – 1,99).

Проведена трансбронхиальная биопсия: при гистологическом исследовании фрагменты ткани легкого с кровоизлияниями, очаговыми отложениями коричневого пигмента, мелким фокусом некроза без клеточной реакции; при окраске по методу Циля–Нильсена КУМ не выявлены.

В связи с полученными результатами обследования заподозрен инвазивный аспергиллез легких, и пациентка была госпитализирована в микологическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

При поступлении в микологическую клинику: состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожа без видимых изменений, очаговая алопеция. Дыхание жесткое, хрипов нет. Пульс 75 уд. в минуту, артериальное давление 130/85 мм рт. ст., аускультативно тоны сердца ритмичные, патологических шумов нет.

В клиническом анализе крови: лейкоциты – $3,3 \times 10^9$ /л; эритроциты – $3,68 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 118 г/л; тромбоциты – 285×10^9 /л; нейтрофилы – $0,8 \times 10^9$ /л; лимфоциты – $2,2 \times 10^9$ /л; СОЭ – 27 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 16 ед/л; АСТ – 23 ед/л; креатинин – 119 мкмоль/л; мочевины – 11,9 ммоль/л; глюкоза – 6,3 ммоль/л; билирубин общий – 10,9 мкмоль/л. По данным электрокардиографии: синусовый ритм, тахисистолия, ЧСС – 90 уд. в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца, гипертрофия левого желудочка.

На КТ ОГК: сохраняется гидроторакс слева до 10 мм, справа до 5 мм; в правом легком определяется частичный регресс инфильтративных изменений в правом легком, с сохранением зон матового стекла; определяются сгруппированные очаги, часть из них с тенденцией к слиянию, с нечеткими контурами, отмечается разнонаправленная динамика в нижней доле с регрессом части очагов и появлением новых; в левом легком парамедиастинально в верхней доле сохраняется участок консолидации с умеренным нарастанием объема, регресс очагов с нечеткими контурами в верхней доле.

На основании наличия у пациентки факторов риска (ИСТ – постоянный прием такролимуса, РТПХ, длительное применение ГКС), а также результатов обследования (нейтропения, положительный тест на галактоманнан из БАЛ, высев *Aspergillus spp.* из БАЛ, наличие очаго-инфильтративных изменений по типу матового стекла на КТ ОГК) был диагностирован инвазивный аспергиллез легких и назначена антимикотическая терапия вориконазолом в стандартных дозах под контролем концентрации такролимуса в крови.

Пациентка также получала сопутствующую терапию: фозиноприл – 10 мг в сутки, торасемид – 2,5 мг в сутки, амлодипин – 2,5 мг в сутки, аторвастатин – 10 мг в сутки, фолиевую кислоту – 10 мг в сутки, железа сульфат – 80 мг в сутки, кальций- D_3 – по 2 таблетки в сутки, магне B_6 – по 1 таблетке 3 раза в день, преднизолон – 7,5 мг в сутки, такролимус – 3 мг в сутки.

Мониторинг уровня концентрации такролимуса в крови проводили 1 раз в 3 дня. При содержании такролимуса 17,1 нг/мл доза препарата была снижена до 2 мг в сутки. Через сутки уровень такролимуса в крови 19,2 нг/мл, что потребовало снижения дозы до 1 мг в сутки. Через 3 дня достигнут уровень такролимуса – 9,2 нг/мл.

На 14-й день госпитализации была выполнена контрольная КТ ОГК, на которой отмечали: регресс инфильтративных изменений правого легкого; уменьшение выраженности воспаления в S2, S4–5, S6, S8 справа; уменьшение объема выпота в левой плевральной полости (рис. 2).

Диагностирована стабилизация состояния, и пациентка была выписана на амбулаторное наблю-

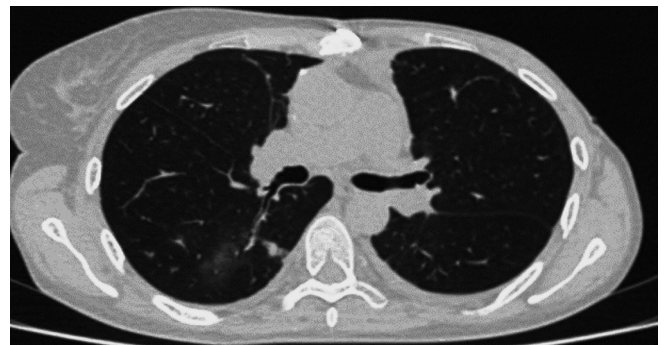
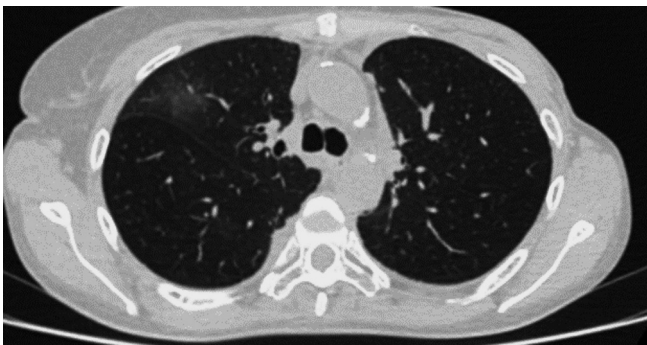


Рис. 1. КТ органов грудной полости: в правом легком зоны «матового стекла» и очаги с тенденцией к слиянию; в левом легком – участок консолидации с умеренным нарастанием объема

Fig. 1. Chest CT scan showing «ground-glass» opacities and confluent foci in the right lung; the left lung demonstrates a region of consolidation with moderate volume enlargement



Рис. 2. КТ ОГП через 14 дней от начала терапии: регресс инфильтративных изменений правого легкого; уменьшение выраженности воспаления в S2, S4–5, S6, S8 справа; уменьшение объема выпота в левой плевральной полости

Fig. 2. Chest CT scan 14 days after initiation of therapy: regression of infiltrative changes in the right lung; decreased inflammatory involvement in segments S2, S4–5, S6, and S8 on the right; reduced pleural effusion in the left pleural cavity

дение. В связи с сохраняющимися факторами риска было рекомендовано продолжить прием вориконазола не менее 2 месяцев под контролем функции печени и с учетом лекарственных взаимодействий с последующим наблюдением в микологической клинике амбулаторно.

АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА

В период с сентября 2010 г. по октябрь 2024 г. в регистр включили 23 взрослых пациента с ИА после трансплантации внутренних органов, мужчин – 48%, медиана возраста – 55,5 года (19–67), [Q1 – 49; Q3 – 61].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В большинстве случаев ИА развивался после трансплантации сердца – 65%, почки – 31%, реже после трансплантации легких – 4%. Основные факторы риска развития ИА были связаны с применением иммуносупрессивных препаратов (такролимус, сиролимус и микофенолата мофетил) – 96%, и системных глюкокортикостероидов – 89%. Другими предрасполагающими факторами были: лимфоцитопения (35%), медиана продолжительности составила 20 дней [Q1 – 15; Q3 – 30]; агранулоцитоз (10%), медиана – 7 дней [Q1 – 1; Q3 – 14]. Тяжелая бактериальная инфекция (пневмония, сепсис) предшествовала развитию ИА у 63% пациентов, вирусная пневмония – у 35%, при этом 37% пациентов на момент развития ИА находились в ОРИТ.

Основной локализацией ИА были легкие – 96%. Внелегочные очаги (13%) включали поражение околоносовых пазух и мягких тканей лица, аспергиллез ЦНС и органов брюшной полости.

В клинической картине инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) преобладали неспецифичные симптомы: лихорадка (65%), дыхательная недостаточность (56%) и кашель (41%). В единичных случаях отмечали кровохарканье (4%). Радиологические признаки характеризовались преимущественно инфильтративно-очаговым поражением легких (67%) с преобладанием двустороннего процесса (76%). В 46% случаев ИАЛ сопровождался появлением гидроторакса, и у 12,5% отмечали полости деструкции легочной ткани. У пациентов с вирусной коинфекцией либо находящихся в периоде агранулоцитоза отмечали симптом «матового стекла» (31%).

Диагноз был установлен на основании прямой микроскопии биосубстратов – бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и биоптатов – у 50% пациентов, у 35% возбудитель был выделен в культуре. Основным возбудителем ИА был *Aspergillus fumigatus* (73%), реже – *Aspergillus niger* (18%) и *Aspergillus flavus* (9%). Положительный тест на галактоманнан в БАЛ определили у 85% пациентов с ИАЛ. При гистологическом исследовании характерные тонкие гиали-

новые нити мицелия, ветвящегося под углом 45°, визуализировали у 13% пациентов. Сочетание ИА с другими инвазивными микозами (криптококкоз, пневмоцистоз и кандидоз) наблюдали у 17%.

До постановки диагноза ИА эмпирическую терапию препаратами, активными против плесневых микромицетов, проводили 30% пациентов. Таргетную антимикотическую терапию получали все больные (100%). Применяли: вориконазол (87%), эхинокандин (17%), итраконазол (4%). Одному пациенту потребовалась комбинированная антимикотическая терапия (4%). Средняя продолжительность лечения ИА составила 96 дней [Q1 – 38; Q3 – 150]. Общая выживаемость пациентов (в течение 90 дней) – 78%.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В течение первого года жизни после трансплантации наиболее вероятен риск развития инвазивных грибковых инфекций (ИГИ), которые возникают в результате хирургических осложнений, донорских инфекций, ранее существовавших инфекций реципиента и т. д. [6]. Риск инфекционных осложнений выше у реципиентов трансплантата сердца, легких и печени по сравнению с трансплантацией почки. Средняя распространенность инвазивных микозов у реципиентов составляет около 5% и зависит от типа трансплантации [7]. Риск развития ИГИ наиболее высокий при трансплантации тонкой кишки (11,6%) и легких (8,6%). Менее часто инвазивные микозы развиваются при трансплантации печени (4,7%), сердца (4%), поджелудочной железы (3,4%) и почек (1,3%) [7, 8]. Наиболее часто диагностируемым плесневым инвазивным микозом является аспергиллез, реже мукомикоз [9, 10]. Число случаев ИА в России тоже растет ежегодно. В 2024 году S. Khostelidi et al. публиковали данные о 17 пациентах с инвазивным аспергиллезом после трансплантации органов по результатам анализа регистра пациентов [11]. К 2025 году число пациентов выросло почти на 30%.

Инвазивный аспергиллез чаще развивается через 3–6 месяцев после трансплантации органов [6]. Считают, что одним из факторов риска развития ИА является грибковая колонизация. Кумулятивная частота колонизации дыхательных путей плесневыми микромицетами колеблется от 20 до 50% [12]. *Aspergillus spp.* являются наиболее распространенными колонизаторами дыхательных путей среди потенциальных патогенных микромицетов. Скорость грибковой колонизации значительно выше у пациентов с муковисцидозом. M.L. Luong et al. (2014) показали, что у 70% пациентов с муковисцидозом выявляли *Aspergillus spp.* до трансплантации [12]. Безусловно, на развитие инвазивного микоза влияют длительность пребывания в ОРИТ, заместительная почечная терапия, сопутствующая генерализованная бактериальная инфекция, ИВЛ, сахарный диабет, вирусные

инфекции, генетический полиморфизм донора и т. д. [2, 6]. Все эти факторы имеют значение, но ведущим остается применение различных иммуносупрессивных препаратов с целью профилактики отторжения трансплантатов.

Возбудители инвазивных микозов у реципиентов после трансплантации могут поражать практически любой орган. Тем не менее выявлены приоритетные клинические варианты, характерные для каждого вида возбудителя. Наиболее распространенными клиническими формами аспергиллеза являются инвазивный аспергиллез легких (до 74–78%) и аспергиллезный трахеобронхит (5% до 25%) [8], реже встречаются поражение околоносовых пазух (ОНП), центральной нервной системы (ЦНС) и т. д. Клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких неспецифичны: больных беспокоят кашель, нарушение дыхания, повышение температуры тела [13].

По данным нашего регистра, основной вид трансплантации у пациентов с ИА – трансплантация сердца (65%). По данным литературы, микотическое поражение грибами рода *Aspergillus* дыхательных путей наблюдают прежде всего у реципиентов легких [8]. У реципиентов легких при проведении бронхоскопии возможно обнаружение язвенных или некротических поражений бронхов, наличие псевдомембран, отделяющихся с образованием язвенного дефекта. Часто подобные дефекты слизистых возникают вокруг линии шва анастомоза. Обструкция центральных дыхательных путей может быть первым проявлением грибкового трахеобронхита, на бронхоскопии обнаруживают фибриновые слизистые пробки, содержащие гифы *Aspergillus* [8]. Наиболее тяжелый вариант – некротизирующая псевдомембранозная форма инвазивного грибкового трахеобронхита, характеризуется отслоением некротического эпителия и подслизистого слоя. Инвазивный трахеобронхитальный аспергиллез (ИТБА) может протекать бессимптомно и выявляться случайно при контрольной бронхоскопии. Ранняя диагностика с помощью рутинной бронхоскопии позволяет диагностировать ИА раньше появления жалоб и соответственно назначить антимикотическую терапию. Наиболее частые осложнения трахеобронхитального аспергиллеза: бронхомаляция, стеноз бронхов, расхождение швов, кровотечение и распространение в паренхиму легкого с дальнейшей диссеминацией [8].

Таким образом, при появлении клинической симптоматики поражения легких у реципиентов внутренних органов (легких, сердца, печени, почек) необходимо выполнение фибробронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на наличие патогенных микроорганизмов, в том числе грибов, а также выполнение теста на галактоманнан (АГ *Aspergillus spp.*).

Критериями постановки диагноза у реципиентов трансплантатов внутренних органов являются выявление факторов риска развития микотической инфекции в совокупности с клиническими и КТ-признаками, а также лабораторными данными [14]. На КТ легких наиболее часто описывают периваскулярное поражение по типу матового стекла (50–60%) в первые 3–5 суток заболевания. Симптом «матового стекла» часто прогрессирует до плотных очагов и инфильтратов с формированием зоны деструкции. Вокруг инфильтратов может формироваться ореол перифокального воспаления (19–53%) [13, 15]. При поражении ОНП чаще визуализируют зоны остеодеструкции. При поражении ЦНС – очаговые изменения головного мозга [15].

Основными методами диагностики являются: микроскопия материала из очага поражения (выявляют тонкий септированный мицелий под углом 45°); культуральное исследование (может быть положительным в 40–50% случаев), обнаружение галактоманнана (ГМ) в БАЛ (чувствительность теста 60% и специфичность 95–98%) [16–18] и ПЦР-тесты (к ДНК *Aspergillus*) [17].

Проводят микроскопию как нативных, так и окрашенных препаратов. Наиболее часто мазок окрашивают по Граму, гематоксилин-эозином, по Цилю–Нильсону, тушью, калькофлюором белым. С учетом быстрого прогрессирования инфекции прямая микроскопия с окраской калькофлюором белым и просмотром в люминесцентном микроскопе является наиболее оперативным методом диагностики [19, 20]. Выявление характерного мицелия грибов в стерильных в норме биосубстратах и БАЛ в сочетании с факторами риска, клиническими и инструментальными данными является одним из основных критериев постановки диагноза. Следует отметить, что хранение материала в холодильнике, гомогенизация его перед посевом могут уменьшать вероятность выделения микромицетов в культуре. Идентификацию культур проводят на основании макроморфологических и микроморфологических признаков микромицетов, а также молекулярных методов. Гистологическое исследование с использованием специфических красителей (метенамин-серебра по Грокотту (GMS) и применение реактива Шиффа – ПАС-реакция) позволяет визуализировать элементы грибов в тканях и демонстрирует степень инвазии (наличие воспаления, некроза) [14].

Выявление ГМ является одним из основных диагностических тестов. J. Gavalda et al. (2014) в своем метаанализе показали, что чувствительность теста на ГМ в крови у реципиентов органов составляет 30% [21]. Специфичность теста снижается за счет потенциальных ложноположительных результатов, поэтому ГМ не следует использовать для рутинной диагностики или мониторинга лечения. Наиболее

значимым тестом для диагностики ИА является обнаружение ГМ в БАЛ, чувствительность теста 60% и специфичность 95–98% [22, 23].

Разработаны ПЦР-тесты для амплификации ДНК грибов *Aspergillus*. ПЦР обычно проводится на образцах крови и БАЛ. Важно отметить, что тест ПЦР, выполненный в респираторном образце, будет демонстрировать наличие ДНК микромицетов как при колонизации, так и при инвазивном процессе [24]. Действующие международные клинические рекомендации ESCMID и EORTC/MSG не позволяют использовать только методику ПЦР для постановки диагноза, поскольку не проводили процессы стандартизации и валидации этих систем в независимых исследованиях [25].

Идентификацию микромицетов проводят с использованием матричного лазерного масс-спектрометра (MALDI-TOF) [24,26]. Наиболее распространенными возбудителями ИА являются *A. fumigatus* (73%), *A. flavus* (14%) и *A. terreus* (8%), однако также встречаются и редкие виды *Aspergillus* [26]. Эти данные подтверждает и наше наблюдение.

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У РЕЦИПИЕНТОВ

Основная тактика ведения пациентов аналогична разработанным стратегиям терапии для других групп иммуносупрессированных пациентов [27].

Первичную антимикотическую профилактику назначают всем пациентам с массивной колонизацией микромицетами слизистых дыхательного и желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде. Эмпирическая антимикотическая терапия рекомендована при наличии клинических признаков локальной или генерализованной инфекции без ответа на

стандартную антибактериальную терапию 96 часов. Этиотропная терапия назначается после получения результатов диагностических тестов с учетом выявленного возбудителя и нозологической формы [28].

Т. Senoner et al. в 2023 году показали, что противогрибковая профилактика при трансплантации печени значительно снижает риск доказанного инвазивного микоза (ОШ 0,37, 95% ДИ 0,19–0,72, $p = 0,003$). При использовании антимикотической профилактики смертность в специализированных отделениях от грибковых инфекций значительно снижается (ОШ 0,32, 95% ДИ 0,10–0,83, $p = 0,02$), хотя это не приводит к снижению смертности от всех причин (ОШ 0,87, 95% ДИ 0,54–1,39, $p = 0,55$). При отсутствии противогрибковой профилактики ИГИ возникают у 36% пациентов, перенесших трансплантацию [29]. Поэтому рекомендуется целенаправленная профилактика противогрибковыми препаратами, активными против *Aspergillus spp.*, пациентам после трансплантации легких при наличии предшествующей колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp.* Оптимальная продолжительность целенаправленной профилактики не установлена, в среднем проводится в течение 2–3 недель [30].

Согласно современным представлениям, для лечения ИА препаратами выбора являются вориконазол и изавуконазол (табл.). В связи с тем что возможность проведения клинических исследований у реципиентов ограничена, используют опыт лечения ИА у других категорий пациентов [14, 31, 32].

Известно, что вориконазол активно метаболизирует через систему цитохромов P450, что ограничивает его применение у реципиентов трансплантатов внутренних органов в связи с возможными лекарственными взаимодействиями, прежде всего с имму-

Таблица

Лечение инвазивного аспергиллеза
Therapeutic approaches to invasive aspergillosis

Противогрибковые лекарственные средства	Сила рекомендаций и уровень доказательности	
Вориконазол внутривенно 6 мг/кг/сут 2 раза в первые сутки, затем 4 мг/кг/сут 2 раза в сутки; или 400 мг 2 раза в первые сутки внутрь, затем 200 мг 2 раза в сутки (вне зависимости от приема пищи)	A	I
Изавуконазол 200 мг три раза в день в первые 2 суток, затем 200 мг в сутки внутривенно или внутрь	A	I
Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг/сут внутривенно капельно	B	II
Каспофунгин 70 мг в первые сутки, затем 50 мг в сутки внутривенно капельно	C	II
Микафунгин 100 мг внутривенно капельно	C	III
Итраконазол 200 мг 2 раза в сутки внутрь (суспензия или таблетки)	C	III
Липидный комплекс АмВ 5 мг/кг/сут внутривенно капельно	C	III
Комбинированная терапия анидулафунгин (200 мг в первые сутки, затем 100 мг в сутки) + вориконазол (в стандартной дозе)	C	I
Другие комбинации в качестве стартовой терапии	C	III
Амфотерицина В дезоксихолат	D	I

носупрессивными препаратами. Важным пунктом в стратегии лечения пациентов с множественными лекарственными взаимодействиями становится терапевтический лекарственный мониторинг [14].

Тем не менее вориконазол был успешно использован у реципиентов сердца, легких и печени в качестве первой линии терапии ИА [14]. Изавуконазол отличается более лучшим профилем безопасности [14, 33] и может назначаться в тех случаях, когда вориконазол неэффективен.

Альтернативным противогрибковым агентом, рекомендованным при терапии ИА, является липосомальный амфотерицин В (Л-АМВ), который активен *in vitro* против большинства видов плесневых грибов [14, 32, 34]. Однако следует помнить, что некоторые виды *Aspergillus* (например, *Aspergillus terreus*) могут быть устойчивы к этому противогрибковому препарату. Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) не рекомендуются в качестве терапии первой линии, поскольку они проявляют только фунгистатическую (не фунгицидную) активность против *Aspergillus spp.* Их применение можно рассмотреть в сочетании с вориконазолом, изавуконазолом или липосомальным амфотерицином В [14, 32, 34].

Продолжительность терапии для ИА обычно составляет 12 недель, но может варьировать от 6 до >50 недель [14, 35]. Многие факторы могут влиять на длительность применения противогрибковых препаратов: первичный ответ на стартовую терапию, иммунный статус пациента, активность основного заболевания. Рекомендуется продолжать лечение до тех пор, пока все клинические и КТ-признаки инфекции не будут разрешены, а микологические тесты не станут негативны. Важным этапом терапии у реципиентов трансплантатов органов является снижение дозы иммуносупрессивных препаратов, а также контроль функции трансплантата [36]. Patterson et al. (2016), а также другие экспертные группы рекомендуют, чтобы терапия продолжалась не менее 6–12 недель, в зависимости от локализации, распространенности ИА, степени и продолжительности иммуносупрессии [20].

ВЫВОДЫ

Согласно полученным нами данным, ИА может развиваться на фоне иммуносупрессивной терапии у реципиентов внутренних органов. Наиболее часто, по данным нашего регистра, ИА развивался после трансплантации сердца – 65%, почек – 31%, легких – 4%. Преимущественным клиническим вариантом является поражение легких – 96%. Наиболее эффективный метод диагностики – определение галактоманна в БАЛ (85%). Основной возбудитель ИА у пациентов после трансплантации органов – *Aspergillus fumigatus* (73%). Общая 12-недельная выживаемость наблюдаемых нами пациентов – 78%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай, анализ данных регистра и обзор литературы демонстрируют, что диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза у реципиентов внутренних органов являются серьезной проблемой для врачей клиницистов и микробиологов. Прогресс современных методов диагностики может способствовать раннему выявлению заболевания, что особенно важно у иммунокомпрометированных пациентов, вынужденных пожизненно принимать иммуносупрессивные препараты. Правильный выбор и раннее начало противогрибковой терапии увеличивают шансы на выживаемость и выздоровление пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хостелиди СН. Инвазивные микозы у реципиентов трансплантатов внутренних органов (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии*. 2023; 25 (4): 3–14. *Khostelidi SN. Invasive mycoses in recipients of solid organ transplants (literature review). Problems in Medical Mycology*. 2023; 25 (4): 3–14. (In Russ). doi: 10.24412/1999-6780-2023-4-3-14. EDN YHAXVI.
2. Pata R, Kristeva J, Kosuru B. Pneumonia in Transplant Recipients: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. *Cureus*. 2024 Nov 14; 16 (11): e73669. doi: 10.7759/cureus.73669.
3. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss transplant cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2018; 20 (4): e12898. doi: 10.1111/tid.12898.
4. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: 1367–1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620879 Российская Федерация. «Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов» («База данных по результатам консультаций НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина»): № 2023620528: заявл. 01.03.2023; опубл. 14.03.2023 / О.В. Шадринова, С.Н. Хостелиди, Н.Н. Климко; заявитель ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Certificate of state registration of the database No. 2023620879 Russian Federation. «Invasive aspergillosis in adult patients» («Database on the results of consultations at the P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology»): O.V. Shadrivova, S.N. Hostelidi,

- N.N. Klimko; applicant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. EDN VPJAHY.
6. Dorschner P, McElroy LM, Ison MG et al. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J J Transplant Soc.* 2014; 16: 171–187. doi: 10.1111/tid.12203.
 7. Patel MH, Patel RD, Vanikar AV et al. Invasive fungal infections in renal transplant patients: a single center study. *Ren Fail.* 2017 Nov; 39 (1): 294–298. doi: 10.1080/0886022X.2016.1268537.
 8. Samanta P, Clancy CJ, Nguyen MH et al. Fungal infections in lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2021 Nov; 13 (11): 6695–6707. doi: 10.21037/jtd-2021-26.
 9. Хостелиди СН, Шадрикова ОВ, Шагдильева ЕВ и др. Инвазивные микозы, вызванные мицелиальными грибами, у пациентов после трансплантации внутренних органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (S): 219–220. Khostelidi SN, Shadrivova OV, Shagdileeva EV et al. Invasive mycoses caused by filamentous fungi in patients after internal organ transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2024; 26 (S): 219–220. doi: 10.15825/1995-1191-2024-S-219-220.
 10. Хостелиди СН, Козлова ОП, Шагдильева ЕВ и др. Мукормикоз у реципиентов трансплантатов внутренних органов (описание клинических случаев и обзор литературы). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (3): 56–65. Khostelidi SN, Kozlova OP, Shagdileeva EV et al. Invasive mycoses caused by filamentous fungi in patients after internal organ transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2024; 26 (3): 56–65. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-56-65. EDN HNPVRD.
 11. Khostelidi SN, Kozlova OP, Shadrivova OV et al. Invasive fungal infections after solid organ transplantation (St. Petersburg, Russia). *ABSTRACT BOOK: 3rd Balkan Conference on Medical Mycology and Mycotoxicology, Belgrade, Serbia, 10–12 октября 2024 года. Belgrade: Serbian Society of Medical Mycology, 2024: 89. EDN HZYZTU.*
 12. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C et al. Pretransplant *Aspergillus* colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation.* 2014 Feb 15; 97 (3): 351–357. doi: 10.1097/01.TP.0000437434.42851.d4.
 13. Хостелиди СН. Клинико-лабораторные особенности внутрибольничного инвазивного аспергиллеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010; 22. Khostelidi SN. Clinical and laboratory features of nosocomial invasive aspergillosis: Abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical sciences. St. Petersburg, 2010; 22. EDN QHFIBR.
 14. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018 May; 24 Suppl 1: e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
 15. Varotto A, Orsatti G, Crimi F et al. Radiological Assessment of Paediatric Fungal Infections: A Pictorial Review with Focus on PET/MRI. *In vivo.* 2019; 33 (6): 1727–1735. doi: 10.21873/invivo.11663.
 16. Husain S, Sole A, Alexander BD et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35 (3): 261–282. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.007.
 17. Imbert S, Meyer I, Palous M, Brossas JY et al. *Aspergillus* PCR in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis and prognosis of aspergillosis in patients with hematological and non-hematological conditions. *Front Microbiol.* 2018; 9: 1877. doi: 10.3389/fmicb.2018.01877.
 18. Игнатъева СМ, Шадрикова ОВ, Шурпицкая ОА и др. Определение галактоманна *Aspergillus spp.* В бал больных COVID-ассоциированным инвазивным аспергиллезом. *Проблемы медицинской микологии.* 2023; 25 (2): 115. Ignatieva SM, Shadrivova OV, Shurpitskaya OA et al. Determination of galactomannan from *Aspergillus spp.* In patients with COVID-associated invasive aspergillosis. *Problems of medical mycology.* 2023; 25 (2): 115. EDN UKTCPI.
 19. Terrero-Salcedo D. Updates in Laboratory Diagnostics for Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol.* 2020; 58 (6): e01487-19. doi: 10.1128/JCM.01487-19.
 20. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (4): e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
 21. Gavalda J, Meije Y, Fortún J, Roilides E et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep; 20 Suppl 7: 27–48. doi: 10.1111/1469-0691.12660.
 22. Boch T, Buchheidt D, Spiess B, Miethke T, Hofmann WK, Reinwald M. Direct comparison of galactomannan performance in concurrent serum and bronchoalveolar lavage samples in immunocompromised patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2016; 59 (2): 80–85. doi: 10.1111/myc.12434.
 23. Singh N, Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morris MI et al. Performance characteristics of Galactomannan and beta-d-Glucan in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation.* 2015; 99 (12): 2543–2550. doi: 10.1097/TP.0000000000000763.
 24. Haidar G, Falcione BA, Nguyen MH. Diagnostic modalities for invasive mould infections among hematopoietic stem cell transplant and solid organ recipients: performance characteristics and practical roles in the clinic. *Journal of Fungi.* 2015; 1 (2): 252–276. doi: 10.3390/jof1020252.
 25. Imbert S, Gauthier L, Joly I, Brossas JY et al. *Aspergillus* PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and

- nonneutropenic patients. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 (6): 562e1–562e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.027.
26. Neofytos D, Garcia-Vidal C, Lamoth F, Lichtenstern C, Perrella A, Vehreschild JJ. Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infect Dis.* 2021 Mar 24; 21 (1): 296. doi: 10.1186/s12879-021-05958-3.
 27. Андреев СС, Бронин ГО, Епифанова НЮ и др. Преимущества раннего назначения антимикотической терапии у гематологических пациентов. *Онкогематология.* 2024; 19 (1): 99–112. Andreev SS, Bronin GO, Epifanova NYu et al. Advantages of early administration of antimycotic therapy in hematological patients. *Oncohematology.* 2024; 19 (1): 99–112. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-99-112. EDN NOYKAI.
 28. Bitterman R, Marinelli T, Husain S. Strategies for the Prevention of Invasive Fungal Infections after Lung Transplant. *J Fungi.* 2021; 7: 122. doi: 10.3390/jof7020122.
 29. Senoner T, Breitkopf R, Treml B, Rajsic S. Invasive Fungal Infections after Liver Transplantation. *J Clin Med.* 2023; 12: 3238. doi: 10.3390/jcm12093238.
 30. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33: e13544. doi: 10.1111/ctr.13544.
 31. Клишко НН, Хостелиди СН, Борзова ЮВ и др. Внутрибольничный инвазивный аспергиллез у онкогематологических больных. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2011; 4 (3): 228–234. Klimko NN, Khostelidi SN, Borzova YuV et al. Nosocomial invasive aspergillosis in hematological oncology patients. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice.* 2011; 4 (3): 228–234. EDN QALBGP.
 32. Клясова ГА. Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза. *Онкогематология.* 2021; 16 (4): 31–39. Klyasova GA. New possibilities for the treatment of invasive aspergillosis. *Oncohematology.* 2021; 16 (4): 31–39. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39. EDN LIRRGQ.
 33. Веселов АВ. Изавуконазол – новый противогрибковый препарат класса триазолов. Проблемы медицинской микологии. 2015; 17 (4): 18–24. Veselov AV. Isavuconazole is a new antifungal drug of the triazole class. *Problems of medical mycology.* 2015; 17 (4): 18–24. EDN VEDMSV.
 34. Шадривова ОВ. Клинико-иммунологические особенности инвазивного аспергиллеза: Дис. ... канд. мед. наук. 2015; 126. Shadrivova OV. Clinical and immunological features of invasive aspergillosis: Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. 2015; 126. EDN TYJMMI.
 35. Richardson M, Bowyer P, Sabino R. The human lung and Aspergillus: You are what you breathe in? *Medical Mycology.* 2019; 57 (Suppl. 2): S145–S154. doi: 10.1093/mmy/myy149.
 36. Singh NM, Husain S, The AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2013; 13: 228–241. doi: 10.1111/ajt.12115.

Статья поступила в редакцию 4.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 4.02.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-88-96

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ СЦИНТИГРАФИИ И ОБЪЕМНОЙ МСКТ-ПЕРФУЗИИ ПОЧЕК ПРИ ВЫБОРЕ ДОНОРА ДЛЯ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Н.М. Джураева, А.А. Давидходжаева

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

Цель: исследование направлено на определение корреляционной связи между показателями радионуклидной нефросцинтиграфии и объемной перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) почек у доноров. Целью является выявление взаимозаменяемых параметров и оптимизация предоперационной диагностики раздельной функции почек. **Материалы и методы.** В исследование включены 54 донора почек (108 почек). Для оценки раздельной функции использовались радионуклидная нефросцинтиграфия с ^{99m}Tc -меркаптоацетилтриглицином (МАГЗ) и объемная ПКТ с контрастированием. Оценивались ключевые параметры нефросцинтиграфии: почечный плазмоток (RPF), время максимального накопления препарата (Tmax) и время полувыведения ($T_{1/2}$). ПКТ-анализ включал показатели артериального потока (AF), объема крови (BV), фракции экстракции (FE) и индексируемой фракции экстракции (IFE). Корреляция между методами оценивалась с использованием коэффициента Пирсона и анализа Бланда–Альтмана. **Результаты.** Выявлены значимые корреляции между показателями нефросцинтиграфии и ПКТ. Установлена высокая отрицательная корреляция между Tmax и AF ($r = -0,75$, $p < 0,001$), что подтверждает связь скорости кровотока с фильтрационной способностью почек. Отрицательная корреляция между $T_{1/2}$ и FE ($r = -0,75$, $p < 0,01$) указывает на зависимость времени полувыведения препарата от фракции экстракции. Высокая положительная корреляция между RPF и IFE ($r = 0,79$, $p < 0,001$) подтверждает возможность использования индексируемых параметров ПКТ для оценки почечного плазмотока. Анализ Бланда–Альтмана показал, что расхождения между методами не превышают клинически значимых пределов, что подтверждает их взаимозаменяемость. **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют возможность частичной взаимозаменяемости нефросцинтиграфии и объемной ПКТ при предоперационной оценке доноров почек. ПКТ обеспечивает более точную оценку почечного кровотока, тогда как нефросцинтиграфия остается предпочтительным методом для анализа экскреторной функции. Совместное использование данных методов позволяет повысить точность диагностики и улучшить отбор доноров почек, обеспечивая безопасность трансплантационной программы.

Ключевые слова: раздельная функция почек, нефросцинтиграфия, объемная КТ-перфузия, донорство почки, почечная перфузия, функциональная диагностика.

Для корреспонденции: Давидходжаева Асалхон Алишеровна. Адрес: Узбекистан, 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, д. 8.

Тел. +998 (90) 189-14-45. E-mail: davidxodjayevaa@gmail.com

Corresponding author: Asalkhon Davidkhodjaeva. Address: 8, Parkentskaya str., Mirzo-Ulugbek district, Tashkent, 100007, Republic of Uzbekistan.

Phone: +998 (90) 189-14-45. E-mail: davidxodjayevaa@gmail.com

CORRELATION ANALYSIS OF RENAL SCAN AND VOLUMETRIC PERFUSION CT IN THE ASSESSMENT OF LIVING KIDNEY DONORS

N.M. Djuraeva, A.A. Davidkhodjaeva

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery, Tashkent,
Republic of Uzbekistan

Objective: to evaluate the correlation between renal scan (RSc) and volumetric multislice computed tomography (perfusion CT) in living kidney donors, with the goal of identifying interchangeable functional parameters and optimizing the preoperative assessment of split renal function. **Materials and methods.** The study included 54 living kidney donors (totaling 108 kidneys). Split renal function was assessed using RSc with 99mTc-mercaptoacetyltriglycine (MAG3) and contrast-enhanced volumetric MSCT. Key parameters from nephroscintigraphy included renal plasma flow (RPF), time to maximum tracer accumulation (Tmax), and excretion half-life ($T_{1/2}$). Single-photon emission computed tomography (SPECT) analysis included arterial flow (AF), blood volume (BV), extraction fraction (FE), and indexed extraction fraction (IFE). Correlation between modalities was analyzed using Pearson's correlation coefficient and Bland-Altman plots. **Results.** Significant correlations were observed between RSc and volumetric MCT parameters. A strong negative correlation was found between Tmax and AF ($r = -0.75$, $p < 0.001$), indicating an inverse relationship between blood flow velocity and renal filtration capacity. Similarly, $T_{1/2}$ showed a negative correlation with FE ($r = -0.75$, $p < 0.01$), suggesting that a shorter tracer half-life corresponds to more efficient renal extraction. A strong positive correlation between RPF and IFE ($r = 0.79$, $p < 0.001$) supports the feasibility of using indexed CT perfusion as a surrogate for assessing RPF. Bland-Altman analysis showed that differences between the two diagnostic methods remained within clinically acceptable limits, confirming their potential interchangeability in preoperative donor assessment. **Conclusion.** The study demonstrates the potential for partial interchangeability between RSc and volumetric CT perfusion in the preoperative assessment of kidney donors. While CT perfusion offers superior accuracy in assessing renal blood flow, nephroscintigraphy remains the method of choice for evaluating excretory function. The combined use of both modalities improves diagnostic accuracy and kidney donor selection, thereby improving the safety of kidney transplant programs.

Keywords: split renal function, nephroscintigraphy, volumetric CT perfusion, kidney donation, renal perfusion, functional diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Родственная трансплантация почки является одним из ключевых методов лечения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). Важнейшим этапом этого процесса является выбор наиболее подходящей донорской почки, что требует детальной оценки ее раздельной функции.

Раздельная функция почки – это процентный вклад каждой почки в общую функцию почечной системы, выраженный в виде доли от суммарной функциональной активности обеих почек. Оценка раздельной функции проводится с целью определения функциональной симметрии или асимметрии работы почек и является ключевым параметром при принятии решения о донорстве [1, 2].

Согласно современным клиническим рекомендациям, если разница в функциональном вкладе почек составляет менее 10%, донору оставляют почку с более высоким функциональным вкладом. В случае выявления разницы более 10%, обследуемое лицо не рекомендуется в качестве донора, поскольку значительная асимметрия функции почек может

негативно сказаться на состоянии здоровья после донорства [3, 4].

На сегодняшний день в клинической практике применяются различные методы диагностики раздельной функции почек, среди которых наиболее широко используются радионуклидная нефросцинтиграфия (РНСТ) и объемная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с перфузионным анализом [5, 6]. Согласно данным Grenier et al. (2015) и Zhang et al. (2017), мультиспиральная КТ позволяет оценивать почечный кровоток с высокой точностью [7, 8]. В то же время, по данным O'Connor et al. (2014), нефросцинтиграфия обеспечивает более точную оценку экскреторной функции почек, особенно у пациентов с нефропатией [9, 10].

Радионуклидная нефросцинтиграфия основана на использовании радиоактивных изотопов и позволяет оценить кинетику прохождения радиофармпрепарата через почки, анализируя такие параметры, как почечный плазмоток (RPF), время максимального накопления препарата (Tmax) и время полувыведения ($T_{1/2}$) [11, 12]. В то же время МСКТ-перфузия обеспечивает детализированную информацию о кро-

воснабжении почек, позволяя оценить артериальный поток (AF), объем крови (BV) и фракцию экстракции (FE), а также индексированную фракцию экстракции (IFE), что особенно важно для учета анатомических особенностей пациентов [13, 14]. Несмотря на активное применение этих методов, остается открытым вопрос их корреляции и возможности взаимозаменяемости некоторых параметров. По данным исследований, КТ-ангиография в ряде случаев может заменить радиоизотопные методы для оценки почечного кровотока [15, 16]. Однако другие авторы указывают, что нефросцинтиграфия обеспечивает более точную оценку экскреторной функции почек у пациентов с сопутствующей патологией [17, 18]. В данной работе проводится анализ корреляционных связей между основными показателями РНСГ и МСКТ-перфузии с целью определения взаимозаменяемых параметров и оценки их клинической значимости в предоперационной диагностике доноров.

Цель: определение корреляционной связи между показателями радионуклидной нефросцинтиграфии и объемной МСКТ-перфузии почек у доноров с целью выявления взаимозаменяемых параметров и оптимизации предоперационной диагностики раздельной функции почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 54 донора почек, что обеспечило анализ данных 108 почек. Все пациенты прошли стандартное обследование с использованием радионуклидной нефросцинтиграфии и объемной мультиспиральной компьютерной томографии с перфузионным анализом.

В исследовании для проведения радионуклидной нефросцинтиграфии использовалась гамма-камера Siemens Symbia T16, а в качестве радиофармпрепарата применялся ^{99m}Tc -меркаптоацетилтриглицин (MAG3, mercaptoacetyltriglycine). Данный препарат обладает высокой экскреторной способностью и широко используется для оценки почечного плазмотока и функции выделения.

При радионуклидной нефросцинтиграфии изучались ключевые показатели почечной функции. Время максимального накопления препарата ($T_{\max}$) определяло интервал между введением MAG3 и достижением его пикового уровня в почке, что отражало скорость фильтрации и первичное распределение вещества в корковом слое почки. Время полувыведения препарата ($T_{1/2}$) характеризовало скорость удаления MAG3 из почки и позволяло оценить эффективность экскреторной функции. Почечный плазмоток (RPF) определял объем плазмы, проходящей через почку за единицу времени, и измерялся в миллилитрах в минуту на квадратный метр площади тела.

Дополнительно для оценки относительного функционального вклада почек использовались данные нефросцинтиграфии, нормализованные по отношению к суммарному функциональному вкладу обеих почек. Данный показатель рассчитывался на основе почечного плазмотока, так как MAG3 активно выводится почками посредством канальцевой секреции, что делает его более чувствительным к изменениям почечного кровотока по сравнению с другими радиофармпрепаратами.

Использование MAG3 позволило более точно оценить экскреторную функцию почек, особенно у пациентов с возможными дисфункциями, так как его клиренс тесно коррелирует с эффективным почечным плазмотоксом и канальцевой секрецией. Это делало его незаменимым методом для выявления даже незначительных отклонений в функции почек у потенциальных доноров.

Для определения относительного функционального вклада правой и левой почек использовались данные радионуклидной нефросцинтиграфии, которые нормализовались по отношению к совокупной функциональной активности обеих почек. Относительный вклад каждой почки рассчитывался на основании стандартной формулы:

$$\text{Относительный вклад почки (\%)} = \frac{\text{Функциональный параметр почки}}{\text{Суммарный функциональный параметр обеих почек}} \times 100.$$

Первоначально измерялись индивидуальные показатели нефросцинтиграфии, такие как уровень накопления препарата, скорость фильтрации или почечный плазмоток. Далее определялся общий функциональный вклад обеих почек путем суммирования соответствующих параметров правой и левой почек. На финальном этапе вычислялся относительный вклад каждой почки в процентах путем деления функциональной активности отдельной почки на общую активность и последующего умножения на 100%.

Пример расчета показывает, что если почечный плазмоток правой почки составляет 225 мл/мин, а левой 275 мл/мин, суммарное значение для обеих почек будет 500 мл/мин. Таким образом, относительный вклад правой почки составляет: $(225 / 500) \times 100 = 45\%$, а левой $(275 / 500) \times 100 = 55\%$.

Для расчета относительного вклада могут использоваться различные показатели, включая почечный плазмоток, который наиболее часто применяется, так как он отражает объем крови, проходящий через каждую почку. Дополнительными параметрами мо-

гут служить уровень накопления радиоизотопа и скорость его выведения, которые характеризуют процесс фильтрации и экскреции. Значение относительного вклада почек особенно важно при выборе донора, так как позволяет определить функциональную симметрию или выявить выраженную асимметрию, что может свидетельствовать о патологии.

Перфузионные измерения методом объемной МСКТ проводились с использованием 320-рядного спирального компьютерного томографа Aquilion One (Canon Medical Systems, Япония) с толщиной среза 0,5 мм в режиме мягкотканой реконструкции. Протокол сканирования был оптимизирован для минимизации дозы облучения: напряжение трубки составляло 100 кВ, экспозиция – 60 мАс, что было достаточно для проведения динамического исследования с максимальной шириной охвата 160 мм по оси Z. Дополнительные параметры томографии включали размеры коллиматора 0,5×320 мм, матрицы 512×512 мм, поле зрения 320–350 мм, время ротации трубки 0,275 с. Данный метод обеспечивал возможность оценки параметров почечной гемодинамики, включая артериальный поток, объем крови и фракцию экстракции, за счет контрастирования и динамического сканирования, фиксирующего изменения плотности ткани почек во времени.

Перед исследованием проводилась подготовка пациента, включающая при необходимости предварительную гидратацию для снижения риска контрастированной нефропатии. Клинический осмотр был направлен на исключение противопоказаний, таких как аллергия на йодсодержащие контрастные вещества.

Для контрастирования использовалось йодсодержащее контрастное вещество – йодогексол, с концентрацией йода 350 мг/мл. Введение осуществлялось через периферический венозный катетер с использованием автоматического инжектора со скоростью 5 мл/с. Общий объем контрастного вещества рассчитывался индивидуально, исходя из массы тела пациента, и составлял не менее 0,5 мл на килограмм.

После введения контрастного вещества выполнялась серия динамических сканов для фиксации изменений плотности почечной ткани во времени. Использовался режим сканирования с временными интервалами от 30 до 90 секунд. Толщина срезов составляла 3–5 мм, а общее число сканированных серий варьировало от 20 до 30.

Во время исследования фиксировались плотностные характеристики коркового и мозгового слоя почек, выраженные в единицах Хаунсфилда (HU), и использовались для построения временных кривых контрастирования. Постобработка данных проводилась с применением специализированного програм-

много обеспечения VITREA, которое позволяло рассчитывать ключевые показатели почечной перфузии.

Для построения перфузионных кривых и расчета параметров применялась модель Патлака. Эта модель анализирует линейную часть кривой накопления контраста, что позволяет точно определить фракцию экстракции и объем крови. Артериальный поток рассчитывался с использованием стандартной динамической модели перфузии, исходя из начальной скорости нарастания плотности.

Артериальный поток (AF, arterial flow) определялся на основании объема крови, проходящего через 100 г ткани почки за минуту, и рассчитывался по наклону начального участка кривой контрастирования. Объем крови (BV, blood volume) представлял собой общий объем циркулирующей крови в 100 мл ткани почки, что позволяло оценивать сосудистое наполнение почечной паренхимы. Фракция экстракции (FE, filtration/extraction fraction) и индексируемая фракция экстракции (IFE, indexed filtration/extraction fraction) рассчитывались путем анализа накопления и выведения контрастного вещества, отражая эффективность почечной фильтрации.

Дополнительно рассчитывалась индексируемая фракция экстракции, которая позволяла учитывать индивидуальные анатомические особенности почек. Для ее расчета измерялся объем почечной паренхимы, в частности объем коркового слоя почки, поскольку именно в коре происходит основной процесс фильтрации и экскреции. После измерения объема коркового слоя фракция экстракции пересчитывалась с учетом объема почечной ткани, что позволяло получить более точный и сопоставимый показатель функциональной активности почек у разных пациентов.

Индексируемая фракция экстракции обеспечивала дополнительную нормализацию показателей почечной фильтрации, позволяя нивелировать влияние различий в размере почек, особенно при сравнении функции правой и левой почек. Это особенно важно при выборе донорской почки, так как данный показатель позволял объективно оценить эффективность экскреторной функции независимо от анатомических вариаций. Полученные данные позволяли не только оценить функциональное состояние почек, но и провести анализ их относительного вклада, что особенно важно при выборе донорского органа. Выявленные корреляционные связи между показателями радионуклидной нефросцинтиграфии и объемной МСКТ-перфузии подтвердили возможность использования этих методов в комплексной диагностике почечной функции.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона для оценки взаимосвязи между показателями радионуклидной нефросцинтиграфии (T_{max} , $T_{1/2}$, RPF) и параметрами объемной МСКТ-перфузии (AF, BV, FE, IFE). Анализ проводился для выявления линейной зависимости между параметрами, отражающими перфузионные и функциональные характеристики почек. Достоверность выявленных корреляций оценивалась на уровне значимости $p < 0,05$.

Дополнительно для оценки степени согласованности измерений между методами радионуклидной нефросцинтиграфии и объемной МСКТ-перфузии был проведен анализ Бланда–Альтмана. Данный метод использовался для сравнения различий в измерениях параметров T_{max} , $T_{1/2}$ и RPF (по данным радионуклидной нефросцинтиграфии) и AF, FE, BV (по данным МСКТ-перфузии) с целью выявления систематических отклонений и границ согласия между методами. Анализ позволил оценить степень воспроизводимости и возможность взаимозаменяемости данных, полученных разными методами исследования.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ взаимосвязи между функциональными параметрами, полученными с использованием радионуклидной нефросцинтиграфии и объемной МСКТ-перфузии, выявил значимые корреляции, подтверждающие закономерности почечной перфузии и фильтрации.

Выявлена отрицательная корреляция между временем максимального накопления препарата и артериальным потоком ($r = -0,75$, $p < 0,001$). С увеличением артериального кровотока сокращается время достижения максимальной концентрации препарата, что указывает на зависимость между интенсивностью кровоснабжения почечной ткани и скоростью ее насыщения радиоизотопом. Обнаружена отрицательная корреляция между временем полувыведения препарата и фракцией экстракции ($r = -0,75$, $p < 0,01$). Этот результат подтверждает, что увеличение фракции экстракции способствует ускоренному клиренсу (уменьшению $T_{1/2}$) контрастного вещества, тогда как снижение экстракционной способности приводит к замедлению выведения препарата.

Связь между почечным плазматоксом и индексируемой фракцией экстракции характеризуется высокой положительной корреляцией ($r = 0,79$, $p < 0,001$). Индексируемая фракция экстракции, пересчитанная на объем коркового слоя почки, демонстрирует воспроизводимость данных и позволяет более объ-

Таблица 1

Корреляционные зависимости между показателями РНСГ и МСКТ-перфузии

Correlation between RSc and MSCT perfusion indices

Показатель РНСГ	Показатель МСКТ-перфузии	Коэффициент корреляции (r)	p-value
T_{max}	AF	-0,75	$p < 0,001$
$T_{1/2}$	FE	-0,75	$p < 0,01$
RPF	IFE	0,81	$p < 0,01$

ективно оценивать фильтрационную способность органа, минимизируя влияние анатомических различий (табл. 1).

По данным анализа Бланда–Альтмана, при сравнении времени максимального накопления препарата и артериального потока границы согласия составили от -15% до +18%, при этом средняя разница между методами не превышала 3%, что допускает их взаимозаменяемость для оценки почечного кровотока при отсутствии выраженной сосудистой патологии. Сравнение времени полувыведения и фракции экстракции выявило более узкий диапазон расхождений, от -10% до +12%, что свидетельствует о высокой степени согласия между показателями. Среднее расхождение между почечным плазматоксом и индексируемой фракцией экстракции составило 1,5%, а границы согласия находились в пределах от -8% до +9%, что подтверждает их функциональную эквивалентность.

Сравнение относительного вклада почек показало, что объемная МСКТ-перфузия позволяет проводить более точную оценку. Средние значения функционального вклада правой и левой почек, по данным фракции экстракции и индексируемой фракции экстракции, составили $49,8 \pm 3,2$ и $50,2 \pm 3,4\%$ соответственно, что подтверждает симметричность функции почек у доноров. Радионуклидная нефросцинтиграфия показала большую межиндивидуальную вариабельность, что может ограничивать точность определения относительного функционального вклада (табл. 2).

Результаты исследования позволяют сделать вывод о частичной взаимозаменяемости параметров

Таблица 2

Средний относительный вклад почек по методам

Average relative contribution of kidneys by method

Метод	Правая почка (%)	Левая почка (%)	Стандартное отклонение (SD)
МСКТ-перфузия	49,8	50,2	$\pm 3,4\%$
РНСГ	48,6	51,4	$\pm 5,3\%$

нефросцинтиграфии и объемной МСКТ-перфузии. Артериальный поток может использоваться вместо времени максимального накопления препарата при оценке почечного кровотока. Фракция экстракции является эквивалентом времени полувыведения препарата при анализе клиренса. Индексированная фракция экстракции, скорректированная по объему почечной паренхимы, хорошо отражает почечный плазмоток и может заменить его в расчетах.

Корреляционные связи между параметрами нефросцинтиграфии и объемной МСКТ-перфузии подтверждают возможность их использования в комплексной диагностике почечной функции. Различия в методах обусловлены их физическими принципами, однако анализ Бланда–Альтмана показывает, что измеренные показатели согласуются в пределах клинически допустимых расхождений. Оценка относительного вклада почек по данным объемной МСКТ-перфузии является более точной, чем по данным нефросцинтиграфии, что делает данный метод предпочтительным для предоперационной оценки доноров почек.

Объемная МСКТ-перфузия обеспечивает количественную оценку почечной гемодинамики с высокой точностью. Ее ключевым преимуществом является возможность раздельного анализа функционального состояния коркового и мозгового слоя почек, а также точное определение относительного вклада каждой почки. Совмещение анатомической информации и данных о микроциркуляции делает метод особенно ценным в отборе доноров почек.

Ограничением метода остается лучевая нагрузка и необходимость внутривенного введения контрастного вещества, что требует осторожности у пациентов с высоким риском контрастиндуцированной нефропатии. Однако при соблюдении протокола подготовки и соответствующем отборе пациентов эти риски минимизируются.

Объемная МСКТ-перфузия является перспективным методом комплексной оценки почек при выборе донора для трансплантации. Высокая корреляция ее параметров с показателями нефросцинтиграфии подтверждает возможность использования метода в качестве альтернативы при анализе почечного кровотока и плазмотока.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного анализа данных показали, что методы радионуклидной сцинтиграфии и мультиспиральной компьютерной томографии с перфузионным анализом обладают высокой степенью корреляции по ряду ключевых показателей. Это позволяет говорить о возможности их частичной взаимозаменяемости в клинической практике.

Время максимального накопления препарата по данным РНСГ показало высокую отрицательную корреляцию с артериальным потоком по данным МСКТ-перфузии. Это означает, что данные параметры можно использовать для оценки скорости кровотока и фильтрационной способности почек (рис. 1).

Время полувыведения препарата по данным РНСГ имеет отрицательную корреляцию с фракцией

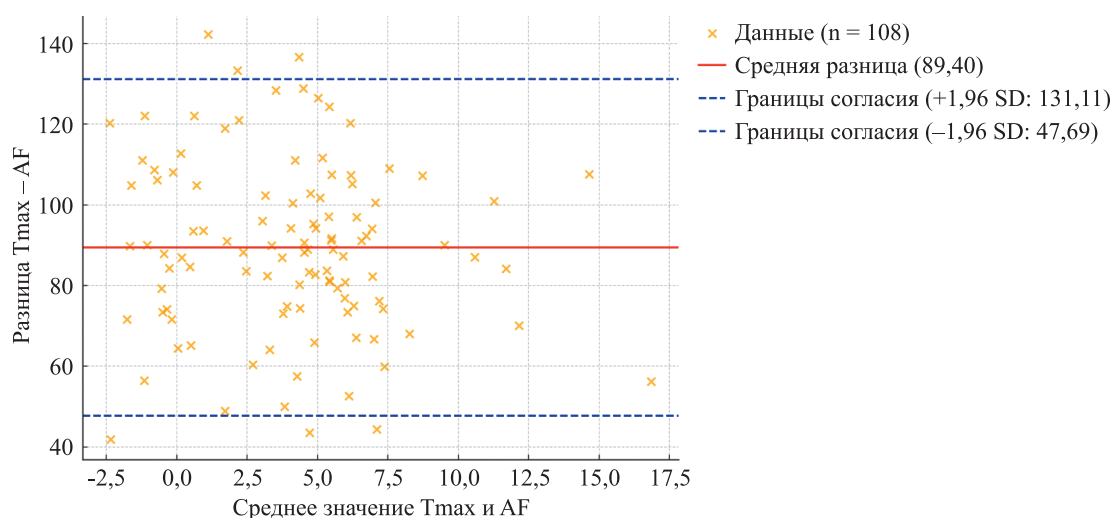


Рис. 1. Диаграмма Бланда–Альтмана: Tmax vs AF. На графике видно, что разница между Tmax и AF варьируется в пределах границ согласия, что подтверждает хорошую воспроизводимость результатов. Однако наблюдается тенденция к тому, что при увеличении AF разница увеличивается, что может указывать на индивидуальные вариации в гемодинамике почек

Fig. 1. Bland–Altman plot: Tmax vs AF. The graph shows that the difference between Tmax and AF varies within the limits of agreement, confirming good reproducibility of the results. However, there is a tendency for the difference to increase with increasing AF, which may indicate individual variations in renal hemodynamics

экстракции по данным МСКТ-перфузии. Это подтверждает, что оба параметра отражают функциональную активность почек, связанную с фильтрацией и выведением (рис. 2).

Почечный плазмоток по данным РНСГ показал сильную положительную корреляцию с объемом крови по данным МСКТ-перфузии почек, что позволяет

использовать эти параметры как эквиваленты для оценки почечной гемодинамики (рис. 3).

Разница между показателями РНСГ и МСКТ-перфузии почек находится в пределах допустимых границ согласия, что подтверждает возможность использования данных методов для оценки функции почек.

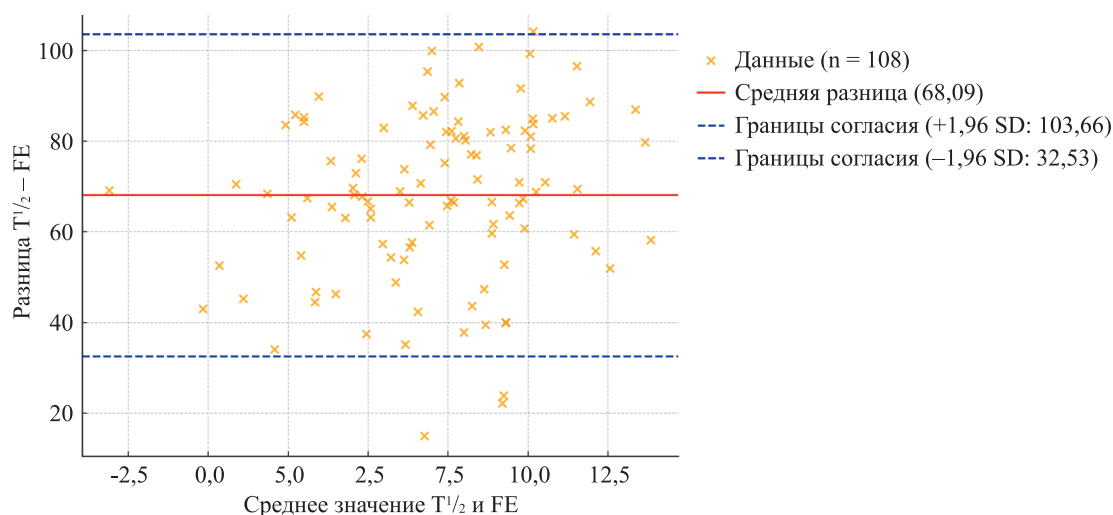


Рис. 2. Диаграмма Бланда–Альтмана: $T_{1/2}$ vs FE. Диаграмма показывает высокую степень согласованности между временем полувыведения и фракцией экстракции, так как большинство точек лежат в пределах границ согласия. Средняя разница близка к нулю, что подтверждает возможность использования FE в качестве альтернативного параметра для оценки скорости выведения вещества

Fig. 2. Bland–Altman plot: $T_{1/2}$ vs FE. The plot demonstrates a high degree of agreement between $T_{1/2}$ and FE, with most data points falling within the limits of agreement. The mean difference is close to zero, supporting the use of FE as a surrogate indicator of renal clearance dynamics

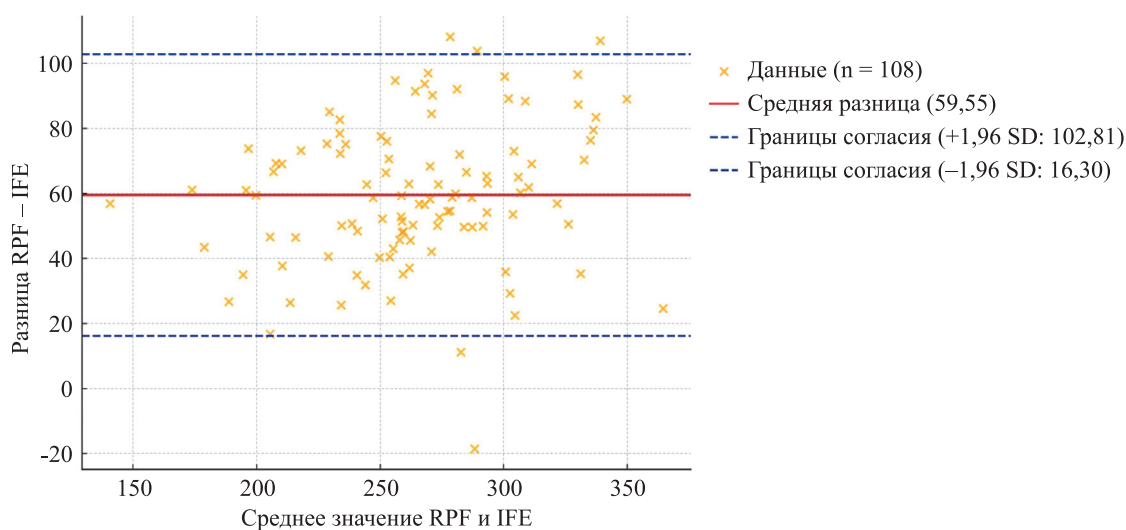


Рис. 3. Диаграмма Бланда–Альтмана: RPF vs IFE. Данная диаграмма демонстрирует наибольшую степень согласованности между почечным плазмотоком и объемом крови. Средняя разница минимальна, а большинство точек находятся внутри границ согласия, что указывает на высокую степень эквивалентности этих параметров

Fig. 3. Bland–Altman plot: RPF vs IFE. This plot demonstrates the highest level of agreement between renal plasma flow and blood volume. The average difference is minimal, and the majority of data points fall within the limits of agreement, supporting the strong equivalence between RPF and IFE

Таким образом, диаграммы подтверждают возможность использования МСКТ-перфузии в качестве альтернативного метода для оценки почечной функции, особенно при отсутствии возможности проведения радионуклидной нефросцинтиграфии.

Оба метода предоставляют ценные данные о функции почек, однако каждый из них имеет свои особенности. РНСГ предоставляет более интегральные показатели фильтрации и выведения, тогда как МСКТ-перфузия более точно оценивает кровоток и микроциркуляцию почек.

Выявлена взаимозаменяемость следующих показателей:

- $T_{max} \leftrightarrow AF$ (для оценки скорости фильтрации и кровотока);
- $T_{1/2} \leftrightarrow FE$ (для оценки фильтрационно-выводящих функций);
- $RPF \leftrightarrow IFE$ (для оценки почечного плазмотока и индексированной фракции экстракции).

В условиях, когда один из методов недоступен или противопоказан, другой метод может предоставить сопоставимые данные для оценки функции почек. Например, у пациентов с противопоказаниями к применению контрастных веществ, применяемых при МСКТ-перфузии почек, можно использовать РНСГ. Для доноров почек, где требуется более детальная оценка почечной гемодинамики, предпочтительна МСКТ-перфузия.

Несмотря на корреляцию, методы не являются полностью идентичными. Выбор подходящего метода должен основываться на клинической задаче и состоянии пациента.

РНСГ обладает меньшей разрешающей способностью для оценки сегментарного кровотока, тогда как МСКТ-перфузия почек предоставляет более детализированные данные о локальной микроциркуляции.

Результаты исследования подтверждают наличие взаимозаменяемых параметров между методами РНСГ и МСКТ-перфузии.

Сравнение наших данных с исследованиями Rigatelli et al. (2020) и Lim et al. (2024) подтверждает, что метод КТ-перфузии способен количественно оценивать микроциркуляцию почек, что делает его перспективным инструментом при выборе донорской почки [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы радионуклидной сцинтиграфии и МСКТ-перфузии являются взаимодополняющими в оценке функционального состояния почек. Их корреляция по ключевым параметрам позволяет использовать их взаимозаменяемо для оценки почечной функции в зависимости от клинической ситуации, при этом

МСКТ-перфузия почек более точно оценивает кровоснабжение, а РНСГ предоставляет интегральные показатели фильтрации и выведения. Выбор метода должен быть индивидуализированным и учитывать диагностические задачи, возможности учреждения и состояние пациента.

Таким образом, анализ раздельной функции почек и использование индексированных параметров, таких как IFE, позволяет не только улучшить диагностику функционального состояния почек у потенциальных доноров, но и повысить безопасность трансплантационной программы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Grenier N, Basseau F. Functional renal imaging: magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). *Nephrology*. 2015; 11 (3): 179–186. doi: 10.1016/j.nephro.2015.05.002.
2. Zhang J, Liu J, Jin Q, Wu W, Li H, Wang J. CT perfusion in renal function assessment: advances and challenges. *Journal of Nephrology*. 2017; 30 (2): 163–170. doi: 10.1007/s40620-016-0357-6.
3. O'Connor JPB, Port RE, Jayson GC, Waterton JC, Taylor NJ, Robinson SP et al. Imaging biomarkers in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2014; 10 (7): 442–452. doi: 10.1038/nrneph.2014.86.
4. Sharfuddin A. Imaging evaluation of kidney transplant recipients. *Seminars in Nephrology*. 2011; 31 (3): 283–292. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.008.
5. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Smirnov IE. Diagnostic Imaging in European Eastern Countries: A Russian Experience. Springer. 2016. doi: 10.1007/978-3-319-21371-2.18.
6. Rigatelli G, Annie F, Nguyen TAN. Renal Artery Interventions. Practical Handbook of Interventional Cardiology. 2020. doi: 10.1002/9781119383031.
7. Sedankin MK, Leushin VY, Gudkov AG. Modeling of Thermal Radiation by the Kidney in the Microwave Range. *Biomedical Engineering*. 2019; 52 (3): 247–254. doi: 10.1007/s10527-019-09908.
8. Lammer J. Occlusive Vascular Diseases of the Abdomen. Springer. 1999. doi: 10.1007/978-88-470-2141-9.45.
9. Lim R, Kwatra N, Valencia VF. Review of the clinical and technical aspects of 99mTc-dimercaptosuccinic acid renal imaging: the comeback «kit». *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2024; 52 (3): 199–208. doi: 10.2967/jnmt.122.263043.
10. Tarkhanov A, Bartal G, Druzhin S, Shakhbazyan R. Bladder wall and surrounding tissue necrosis following bilateral superselective embolization of internal iliac artery branches due to uncontrollable haematuria. *Cardi-*

- oVascular and Interventional Radiology (CVIR). 2018. doi: 10.1186/s42155-018-0043.
11. Abdullaev AYY. Organization of Healthcare. *VSKM Journal*. 2015.
 12. Dovbysh MA, Mishchenko OM. Topical issues of modern urology: educational manual. ZSMU Repository. 2023.
 13. Kogan MI, Sizov VV, Babich II, Shidaev A. Xanthogranulomatous Pyelonephritis in a 7-Year-Old Girl. *Vestnik*, 2020.
 14. Stus VP, Moiseyenko MM, Polion MY. Urology (Methodical elaborations of practical classes for students). DMA Repository. 2020.
 15. Xihong H. MRI with SENSE evaluation of conotruncal defects in children. *Pediatric Radiology*. 2008; 38 (5): 550–556. doi: 10.1007/s00247-008-0840.
 16. Sharfuddin A. Imaging evaluation of kidney transplant recipients. *Seminars in Nephrology*. 2011; 31 (3): 283–292. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.008.
 17. Gubar AO. Urology: A Manual for Teachers Preparing for Practical Classes. ZSMU Repository. 2021: 1–156.
 18. Gorbatko OA, Borsukov AV. The role of contrast-enhanced ultrasound in the early diagnosis of clinically significant angionephrosclerosis: Advances and clinical applications. *Medical Visualization Journal*. 2024. doi: 10.1007/978-3-319-21371-2.
 19. Rigatelli G, Annie F, Nguyen TAN. CT and MRI magnetic resonance angiography in renal artery interventions. *Practical Handbook of Interventional Cardiology*. 2020. doi: 10.1002/9781119383031.ch21.
 20. Leushin VY, Gudkov AG, Sedankin MK. Thermal radiation modeling of kidneys: assessment and applications in biomedical engineering. *Biomedical Engineering*. 2019; 52 (3): 247–254. doi: 10.1007/s10527-019-09908-x.

Статья поступила в редакцию 19.02.2025 г.

The article was submitted to the journal on 19.02.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-97-109

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.В. Сапронова, Т.А. Халилулин, Н.А. Ручьева, Н.Н. Колоскова, С.А. Саховский, А.С. Токар, Б.Л. МIRONKOV

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

Одной из ведущих причин потери трансплантата сердца является патология коронарного русла. Из-за денервации пересаженного сердца ишемия сердечного трансплантата обычно клинически не проявляется, что требует ежегодного скринингового обследования реципиентов для исключения васкулопатии трансплантата или оценки уже ранее верифицированной коронарной патологии пересаженного сердца, для определения динамики коронарных стенозов и рестенозов в ранее имплантированных стентах. Необходимость ежегодного выполнения инвазивной коронароангиографии и наличие потенциально опасных для жизни осложнений требует поиска альтернативных безопасных, но не менее эффективных неинвазивных методов диагностики коронарной патологии трансплантата сердца. Мультиспиральная компьютерная томография-коронарография (МСКТ-КАГ) уже много лет успешно используется для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) и давно уже стала альтернативой инвазивной коронарографии, что делает актуальным исследование возможности применения данного метода у реципиентов сердца.

Ключевые слова: васкулопатия трансплантата сердца, МСКТ-коронарография, трансплантация сердца.

THE POTENTIAL OF MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSING CORONARY ARTERY DISEASE IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS: A LITERATURE REVIEW

Yu.V. Sapronova, T.A. Khalilulin, N.A. Rucheva, N.N. Koloskova, S.A. Sakhovsky, A.S. Tokar, B.L. Mironkov

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

Coronary artery disease remains a leading cause of graft failure after heart transplantation (HT). Because the transplanted heart is denervated, graft ischemia is typically asymptomatic, necessitating annual screening to detect cardiac allograft vasculopathy (CAV), monitor established coronary lesions, and evaluate in-stent restenosis. The need for annual invasive coronary angiography, along with its associated risks, including potentially life-threatening complications, underscores the need for safer, yet equally effective, noninvasive diagnostic alternatives for evaluating coronary pathology in heart transplant recipients. Multislice computed tomography coronary angiography (MSCT-CAG) has been successfully employed in the diagnosis of ischemic heart disease (IHD) for many years and is well-established as a noninvasive alternative to conventional coronary angiography. This makes it particularly relevant to investigate its applicability and effectiveness in the post-transplant setting.

Keywords: cardiac allograft vasculopathy, MSCT coronary angiography, heart transplantation.

Для корреспонденции: Сапронова Юлия Васильевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-29-71. E-mail: ys1984@yandex.ru

Corresponding author: Yulia Sapronova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-29-71. E-mail: ys1984@yandex.ru

Ежегодно в мире выполняется около 6000 ортотопических трансплантаций сердца (ОТТС). В 2024 году в России выполнено 450 ОТТС, из них 294 – в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России [1]. Одной из ведущих причин потери трансплантата является патология коронарного русла вследствие болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). По данным реестра Международного общества по трансплантации сердца и легких (ISHLT), распространенность болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) увеличивается с течением времени после трансплантации, достигая 10% через 1 год, 22% через 4 года, 35% через 7 лет, 44% через 10 лет, 56% через 15 лет и 59% через 20 лет. У одного из восьми пациентов развивается васкулопатия средней или тяжелой степени CAV 2–3 (табл. 1) через 10 лет и у одного из четырех – через 20 лет после операции [3].

Патогенез васкулопатии трансплантата обусловлен иммунными и неиммунными факторами, приводящими к воспалению сосудистой стенки с последующей ее пролиферацией, фиброзом и ремоделированием [4, 5]. Обычно процесс прогрессирует двухфазно. Начальная фаза эндотелиального повреждения приводит к утолщению интимы с расширением адвентиции и относительным сохранением площади просвета. При прогрессировании васкулопатии происходят фибропролиферативные клеточные реакции, включающие констриктивное ремоделирование и стеноз просвета коронарной артерии [6, 7].

В отличие от очагового и эксцентрического видов атеросклеротической бляшки, характерных для ишемической болезни сердца (ИБС), васкулопатия сердечного трансплантата носит диффузный концентрический характер. В первую очередь поражаются эпикардальные и интрамуральные артерии [8, 9].

К факторам риска развития васкулопатии сердечного трансплантата относят: возраст донора старше

45 лет, мужской пол донора и реципиента, нарушение липидного обмена у реципиента как до, так и после оперативного вмешательства (ЛПНП более 2,5 ммоль/л), эпизоды острого клеточного отторжения, наличие донорских HLA-антител, курение, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, ожирение. Важное значение в развитии БКАПС отводится цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) [2, 10, 11].

Факторы, способствующие развитию васкулопатии трансплантата, представлены в табл. 2.

Из-за денервации пересаженного сердца ишемия сердечного трансплантата обычно клинически не проявляется, поэтому БКАПС может в течение некоторого времени протекать бессимптомно или иметь неспецифические симптомы усталости, тошноты или дискомфорта в животе, нарушений ритма сердца (тахибрадиаритмии, частая наджелудочковая и/или желудочковая экстрасистолия). К этому времени у пациента появляются снижение фракции выброса левого желудочка и симптомы сердечной недостаточности, что имеет неблагоприятный прогноз. Поэтому необходим тщательный мониторинг аллотрансплантата на предмет ранних признаков БКАПС.

Согласно рекомендациям ISHLT 2023, коронарография остается «золотым стандартом» в диагностике васкулопатии трансплантированного сердца (класс I, уровень доказательности: C) и проводится каждые 1–2 года на протяжении всего срока наблюдения. Более частая оценка может рассматриваться при уже ранее верифицированной коронарной патологии трансплантата для определения динамики коронарных стенозов и исключения рестенозов в имплантированных стентах [2]. Однако проведение инвазивной коронарографии сопряжено с риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма (брадикардия, тахикардия, фибрилляция желудочков), острой контрастиндуцированной почечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения,

Таблица 1

Система классификации ангиографических признаков васкулопатии трансплантата сердца [2]

Classification system for angiographic signs of heart transplant vasculopathy [2]

Степень	Ангиографические критерии
ISHLT CAV 0 (васкулопатия незначимая)	Ангиографических изменений не выявлено
ISHLT CAV 1 (легкая)	Стеноз ствола ЛКА <50%, основных ветвей <70% или любой ветви <70% (включая диффузное сужение) без дисфункции трансплантата
ISHLT CAV 2 (умеренная)	Стеноз ствола ЛКА >50%, основных ветвей >70% или любой ветви второго порядка >70% без дисфункции трансплантата
ISHLT CAV 3 (выраженная)	Стеноз ствола ЛКА >50%, двух и более основных ветвей >70% или любой ветви второго порядка >70% во всех трех основных бассейнах; или ISHLT CAV 1, или ISHLT CAV 2 в сочетании с дисфункцией трансплантата (определяемая как ФИЛЖ <45%, обычно в сочетании с нарушением локальной сократимости ЛЖ), или признаки значимой рестриктивной диастолической дисфункции

диссекции коронарных артерий, кровотечения в месте пункции магистральных артерий. Частота встречаемости осложнений составляет примерно 1,8%, из которых 0,1% приходится на летальные исходы [12]. В связи с этим актуальным становится поиск неинвазивных альтернативных и эффективных методов диагностики коронарной патологии трансплантированного сердца. Ранее предложенные неинвазивные методы оценки поражения коронарного русла, такие как ЭхоКГ с добутамином, сцинтиграфия миокар-

да, показали очень низкую чувствительность (около 7%) [13] и не рекомендуются в качестве скрининга для выявления БКАПС (класс доказательности IIб). Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) в диагностике БКАПС показала прогностическую полезность, но от низкой до умеренной (до 84% чувствительности и 78% специфичности для обнаружения $\geq 50\%$ стеноза в сравнении с ангиографией, класс доказательности IIб) [2]. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) также не получила

Таблица 2

Роль различных факторов в формировании БКАПС и нативного атеросклероза [11]
Comparative role of various factors in the pathogenesis of CAV vs native atherosclerosis [11]

БКАПС	Показатель	Атеросклероз
Эндотелиальная клетка		
+++	Гиперпроницаемость	++
+++	Дисфункция	++
Гладкомышечная клетка		
++	Пролиферация	+++
+++	Апоптоз	++
Аномальное накопление и функционирование внеклеточного матрикса		
+++	Протеогликаны	+
++	Коллаген (фиброз)	+++
++	Измененный миогенный сосудистый тонус в резистентных сосудах	+
+++	Экспрессия молекул адгезии	+++
Воспалительные клетки		
+	Тромбоциты	+++
++	Моноциты/макрофаги	+++
+++	Лимфоциты	++
Иммунный ответ		
+++	Врожденный/приобретенный иммунитет	++
+++	Задержка липидов	++
Факторы риска		
++	Высокий уровень холестерина в крови	+++
+++	Высокий уровень триглицеридов в крови	+
+	Низкий уровень ЛПВП в крови	+++
++	Гипергомоцистемия	+
-/+	Инфекция	-/+
-/+	Возраст	+++
-/+	Пол	++
-/+	Этническая предрасположенность	+
-/+	Ранее установленные сосудистые заболевания	+++
++	Курение	+++
++	Сахарный диабет	+++
++	Артериальная гипертензия	++
++	Ожирение	++
-/+	Гиподинамия	++
++	Специальные лекарства	+
-/+	Социальный класс	+
-/+	Психосоциальная среда	++
-/+	Личности типа А	-/+
+	Донор ассоциированные болезни	-
-	Семейный анамнез	++

широкого распространения в диагностике БКАПС (класс доказательности IIb) [2, 14, 15].

На сегодняшний день единственным неинвазивным методом визуализации коронарного русла, доступным в рутинной клинической практике, является мультиспиральная компьютерная томография-коронарография (МСКТ–КАГ). Данный метод широко используется при диагностике ИБС, его чувствительность находится в диапазоне от 71% до 100%, отрицательная прогностическая ценность – 93–100% в сравнении с инвазивной КАГ.

В 2011 году D.C. Raech et al. проанализировали 28 исследований, которые включали 3674 пациента, по выявлению стенотического поражения коронарных артерий с использованием 64-срезовой или более высокосрезовой компьютерной томографической ангиографии как альтернативы инвазивной коронарной ангиографии. Данный метаанализ показал чувствительность 98,2% и специфичность 81,6%. Медиана (диапазон) положительной прогностической ценности (PPV – количество выявленных стенозированных сегментов, деленное на общее количество стенозированных сегментов) составила 90,5% (76–100%), а отрицательной прогностической ценности (NPV – отношение количества выявленных сегментов без стенозов к общему количеству нестенозированных сегментов) – 99,0% (83–100%). Во всех сосудах объединенная чувствительность составила 94,9%, специфичность 89,5%, а медиана (диапазон) PPV 75,0% (53–95%) и NPV 99,0% (93–100%) [16].

На основании множества исследований [17–28] МСКТ–КАГ была внесена в европейские рекомендации с классом доказательности как альтернатива инвазивной коронарографии [24]. Согласно данным регистра CONFIRM, внедрение МСКТ–КАГ привело к сокращению использования инвазивной коронарографии на 45% [20].

Большинство первых исследований по внедрению МСКТ–КАГ в качестве альтернативы КАГ для обнаружения васкулопатии сердечного трансплантата включало в себя небольшое количество пациентов (от 10 до 60), с применением 16-срезовой МСКТ, они сравнивались с результатами инвазивной КАГ. Данные исследования приведены в табл. 3.

Если рассмотреть самые первые попытки внедрения МСКТ–КАГ в диагностике БКАПС, то, например, в 2005 г. G. Romeo et al. впервые использовали 16-срезовые мультиспиральные компьютерные томографы для диагностики васкулопатии трансплантата. Оценили 53 пациента и 450 сегментов, используя 10-сегментную модель деления коронарного дерева. Три пациента были исключены из-за невозможности задержать дыхание во время томографического исследования. Среднее время после ОТТС составило $7,6 \pm 3,8$ года (от 1 до 14,5 года), возрастной диапазон был от 7,6 до 75 лет (ср. возраст 48 ± 19 лет), 40 мужчин и 13 женщин. Исходная ЧСС 83 ± 13 уд/мин. За 1 час до МСКТ–КАГ пациенты получали 100 мг метапролола. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) отмечено до $69,5 \pm 11$ уд/мин (от 43 до 95 уд/мин). Используемое количество контрастного вещества было в диапазоне от 70 до 90 мл. У 50 пациентов (88%) проведен полный сегментарный анализ. Диагностическое качество имели 432 сегмента (96%). Кальцификация выявлена у 15 (30%) из 50 пациентов. У двух пациентов наблюдалась тяжелая кальцификация, ухудшающая анализ. У 13 пациентов – незначительные кальцинированные бляшки. Из 9 стентов у 7 пациентов правильно оценены 3 стента, но 2 рестеноза были пропущены. Полный анализ коронарного дерева был возможен у 44 (88%) пациентов из 50. У 22 пациентов без стенозов, по данным инвазивной КАГ, стенотическое поражение также не подтвердилось и по результатам

Таблица 3

Первые исследования по внедрению МСКТ–КАГ у реципиентов сердца
Initial studies on the implementation of MSCT–CAG in heart recipients

Исследования, где выявляли стенозы в коронарном русле с применением 16-срезовой МСКТ и сравнивали с результатами инвазивной КАГ	G. Romeo et al., 2005
	S. Nunoda et al., 2010
	P. Carrascosa et al., 2009
	E. Usta et al., 2006
	P. Pichler et al., 2008
Исследования, где проводили сравнение результатов 16-срезовой МСКТ с ВСУЗИ	G. Sigurdsson et al., 2006
	S. Iyengar et al., 2006
Использование 64-срезовой МСКТ в диагностике васкулопатии трансплантата сердца в сравнении с инвазивной КАГ	F. von Ziegler et al., 2009
	C. Kepka et al 2012
	F. von Ziegler et al., 2012
	T.K. Mittal et al., 2013
Использование 64-срезовой МСКТ в диагностике васкулопатии трансплантата в сравнении с инвазивной КАГ в сочетании с ВСУЗИ	T. Schepis et al., 2009
	S.A. Gregory et al., 2006

МСКТ–КАГ. При выявлении значимого стеноза (стеноз $\geq 50\%$) МСКТ–КАГ показало чувствительность 83%, специфичность – 95%, PPV – 71%, NPV – 95%, точность – 93%. Данное исследование с использованием 16-срезового МСКТ показало диагностическую точность при значимых стенозах и при нормальных коронарных артериях, что эффективно при отборе на КАГ [29].

В последующем были проведены работы с применением более совершенных сканеров (отмечается повышение показателей чувствительности, специфичности, диагностической точности, NPV, PPV, снижение дозы облучения).

Franz von Ziegler et al. в своем исследовании в 2009 г. подтвердили, что МСКТ–КАГ с использованием 64-срезового томографа с одним источником способна исключить значимый коронарный стеноз (стеноз $\geq 50\%$) в сравнении с КАГ, несмотря на высокую ЧСС. В исследование были включены 28 мужчин (средний возраст 53 ± 13 лет), которым во время планового обследования выполнялась КАГ и МСКТ–КАГ с разницей во времени одни сутки. Среднее время наблюдения после ОТТС составило $7,7 \pm 4,1$ года (диапазон от 4 месяцев до 14 лет). За час до проведения МСКТ–КАГ для снижения и стабилизации ЧСС пациенты получали перорально от 50 до 100 мг метапролола. Средняя ЧСС на момент исследования составила 86 ± 13 ударов в минуту (от 65 до 116 уд/мин). При выполнении МСКТ–КАГ среднее количество контрастного вещества составило 90 мл. Оценка коронарного русла проводилась по 15-сегментарной модели АНА. Из 371 сегмента диагностическое качество имели 302 сегмента (81,4%). Кальцинированные бляшки присутствовали у 6 из 26 пациентов (23,1%) и не ухудшили качество изображения. На основе сегментарного анализа при выявлении значимых стенозов или окклюзии сосуда чувствительность составляла 87,5%, специфичность – 97,3%, диагностическая точность – 97%, NPV – 99,7%, PPV – 46,7%. При оценке на основе данных пациента чувствительность составляла 100%, специфичность – 81%, диагностическая точность – 84,6%, NPV – 100%, PPV – 55,6%. Высокий показатель NPV при сегментарном анализе позволил предположить, что МСКТ–КАГ является надежным диагностическим методом для исключения значимых стенозов у реципиентов сердца (показатели NPV сопоставимы с данными при оценке коронарного русла с пациентами с ИБС) [30].

В 2012 г. Franz von Ziegler et al. для диагностики значимых коронарных стенозов у реципиентов сердца использовали более совершенные томографы с двумя источниками. В исследование был включен 51 пациент, из них 43 мужчины, средний возраст составил $52,3 \pm 13,6$ года, которым также во время планового обследования проводилась МСКТ–КАГ и

КАГ с интервалом между исследованиями 1–2 дня. Среднее время после ОТТС составило $6,9 \pm 4,1$ года (от 2 недель до 15 лет). Контроль динамики сывороточного креатинина после МСКТ–КАГ производили через $38,1 \pm 2,4$ часа. За час до МСКТ–КАГ пациенты получали перорально от 50 до 100 мг метапролола. До приема β -адреноблокаторов ЧСС составляла 94 ± 14 уд/мин (от 63 до 120 уд/мин), после метапролола ЧСС была в диапазоне от 61 до 116 уд/мин (88 ± 14 уд/мин). Из 717 исследуемых сегментов коронарных артерий трансплантата 714 (99,6%) были оптимального диагностического качества. Кальцинированные сегменты во время исследования выявлены у 11 (22,9%) из 48 пациентов, и они не ухудшали качество визуализации. При сегментарном анализе чувствительность составляла 100%, специфичность – 98,9%, диагностическая точность – 98,9%, PPV – 50%, NPV – 98,9%. При комплексном анализе пациента чувствительность составляла 100%, специфичность – 86,0%, диагностическая точность – 93,0%, PPV – 33,3%, NPV – 100%. Васкулопатия трансплантата была диагностирована у 6,5% реципиентов. Случаев контрастиндуцированной нефропатии не наблюдалось. Авторы сделали вывод, что высокий NPV (100%), как и в предыдущем исследовании, подтвердил способность МСКТ–КАГ исключать значимые коронарные стенозы, а низкая частота исключения сегментов (0,4%) по сравнению с исследованием от 2009 г. (18,6%) демонстрирует улучшение качества визуализации при использовании новейших сканеров, поэтому при отсутствии значимых стенозов по данным МСКТ–КАГ не требует проведения ежегодной КАГ [31].

Исследование с самым большим количеством пациентов в 2013 г. провели Т.К. Mittal et al. Они проанализировали 138 пациентов (2040 сегментов), диапазон возраста мужчин составил от 22 до 78 лет (53 ± 15), диапазон возраста женщин – от 20 до 80 лет (47 ± 17), диапазон времени после ОТТС – от 1 до 25 лет ($12 \pm 6,2$). У 109 пациентов интервал между КАГ и МСКТ–КАГ составлял 24 часа, у остальных МСКТ–КАГ была выполнена в течение месяца. Пациенты со стентированными коронарными артериями в анамнезе и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² исключались. Перед МСКТ–КАГ сублингвально применяли нитраты, β -адреноблокаторы не использовались. Средняя ЧСС составила $82,7 \pm 4$ уд/мин. Два пациента из-за экстравазации контрастного вещества были исключены из исследования. Количество контрастного вещества на МСКТ–КАГ составляло 70–90 мл против 40–60 мл на КАГ. Контроль креатинина проводили на 2-е–3-и сутки после процедуры. Ни у одного из исследуемых не развилась контрастиндуцированная нефропатия. Средняя доза облучения составляла $17,5 \pm 6,9$ мЗв (10–20 мЗв) против 5–6 мЗв при КАГ. Использовали 15-сегментарную

коронарную модель АНА. Значимым считался стеноз $\geq 50\%$. У 82 пациентов диагностированы кальцинированные бляшки, и только у 5 пациентов (6%) имелись значимые стенозы. Даже при высокой ЧСС диагностическое качество изображения было получено у 130 (96%) из 136 пациентов и у 1900 (98%) из 1948 сегментов. Качество изображения ухудшалось к дистальным сегментам. Для диагностики стенозов любой степени чувствительность составила 98%, специфичность – 78%, PPV – 77%, NPV – 98%. При значимых стенозах чувствительность составила 96%, специфичность – 93%, PPV – 72%, NPV – 99%.

Авторы подтвердили, что МСКТ–КАГ (с использованием 64-срезовых томографов) высокоэффективна для диагностики БКАПС даже без снижения ЧСС, особенно при отсутствии стенозов, а использование только кальциевого индекса является ненадежным методом в этой когорте пациентов. При отсутствии стенозов данные МСКТ–КАГ имели высокую согласованность с инвазивной КАГ [32].

Компьютерные томографы нового поколения позволяют оценить не только объем поражения (степень выраженности и протяженность стеноза), но и непосредственную структуру атеросклеротической бляшки, в том числе определять «нестабильные» поражения при достаточном качестве изображения [33].

Так, в 2018 г. М. Károlyi et al. (Венгрия) отобрали 35 пациентов, из них 23 – мужского пола (66%), возраст находился в диапазоне от 50 до 61 года (ср. возраст 58 лет). Всем пациентам была выполнена МСКТ–КАГ (256-срезовая, толщина среза 0,8 мм, шаг 0,4 мм) через 1 и через 2 года после ОТТС. Перед исследованием пациенты получали нитроглицерин, для снижения ЧСС – ивабрадин в дозе от 7,5 до 15 мг. Проведен дополнительный количественный анализ коронарных сегментов (объем просвета, объем общего поражения, общая нагрузка поражения (общий объем сосуда минус объем просвета, разделенный на общий объем сосуда). При обнаружении бляшек оценивались компоненты: 1) объемы кальцинированного поражения ≥ 350 HU; 2) объемы некальцинированного поражения с высоким затуханием 131–350 HU; 3) объемы некальцинированного поражения с промежуточным затуханием 75–130 HU; 4) объемы кальцинированного поражения с низким затуханием ≤ 75 HU. Прогрессирование БКАПС определялось как любое новое поражение коронарной артерии (увеличение объема поражения на 10%) или увеличение ранее описанного поражения. Полученные данные показали, что в течение 2 лет после ОТТС БКАПС прогрессирует с формированием некальцинированных бляшек, в то время как кальцинированные очаги остаются без изменений. Кроме того, при использовании количественного анализа МСКТ–КАГ выявляет большее количество пациентов с БКАПС ($\geq 10\%$), чем при стандартном анализе

МСКТ, что порой является определяющим на ранней стадии заболевания. Анализ сегментов применим для сосудов не менее 2 мм, хотя БКАПС на ранней стадии может поражать более мелкие ветви, но они в любом случае не подвергаются реваскуляризации.

Таким образом, при количественном анализе изображений МСКТ выявляет больше пациентов с прогрессированием васкулопатии, чем при качественном. Утолщение коронарной стенки в течение первых 2 лет после ОТТС в основном обусловлено некальцинированным компонентом и может быть ранним проявлением БКАПС [34].

Еще одно исследование с определением количественных показателей коронарных сегментов и применением 128-рядного мультиспирального томографа второго поколения проведено в 2020 г. В. Foldyna et al. Отобраны 50 пациентов (84% мужчин) с ранее верифицированной васкулопатией и без нее, со средним возрастом $53,6 \pm 11,9$ года, средний срок наблюдения после ОТТС составил $6,7 \pm 4,7$ года. Интервал между КАГ и МСКТ–КАГ – один день. Целью этого исследования было определение объема просвета, объема стенки, длины сегмента. Рассчитывали: соотношение объем–длина VLR (отношение объема просвета к длине сегмента; $\text{мм}^3/\text{мм}$), нагрузка на стенку – WB (объем стенки просвета / объем стенки + объем просвета; %), а также долю кальцинированных, фиброзных, фиброзно-жировых и мягких бляшек. Было выявлено, что WB, VLR и доля фиброзной ткани являются маркерами васкулопатии и могут помочь в диагностике БКАПС на ранней стадии заболевания, когда просвет еще сохранен, что является преимуществом перед КАГ. Для оценки использовалась 18-сегментная модель деления коронарного дерева (Общество компьютерной томографии сердца – SCCT). Оценены 632 коронарных сегмента. Качество изображения оценивалось в соответствии с рекомендациями SCCT (1 – отличное, 2 – хорошее, 3 – среднее, 4 – плохое). Сегменты с плохим качеством изображения были исключены из анализа. Все коронарные поражения были классифицированы визуально по степени и типу стеноза в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Американского колледжа кардиологов / Американской кардиологической классификацией (ACC/АНА).

По степени поражения:

- 0-я степень – 0–24%;
- 1-я степень – 25–49%;
- 2-я степень – 50–74%;
- 3-я степень – 75–90% и более;
- 4-я степень – 100%.

По типу поражения:

- тип А – стеноз длиной менее 10 мм и концентрическое поражение;
- тип В – поражение длиной 10–20 мм и эксцентрический стеноз;

- тип С – поражение длиной более 20 мм. По классификации CAV:
- отсутствие CAV – отсутствие стеноза или стеноз 1–24%;
- легкая CAV – степень стеноза 25–49%, тип А или В;
- умеренная CAV – стеноз $\geq 50\%$ и тип А–С.

Средняя доза облучения составила 5,8 мЗв. Среди 42 мужчин (84%) и 8 женщин (16%), распространенность БКАПС составила 38% (19 из 50). При средней ЧСС $74,1 \pm 8,5$ уд/мин диагностическое качество изображения по данным МСКТ–КАГ имело 692 коронарных сегмента, из них 632 (91,4%) были сопоставимы с данными КАГ, и 56 сегментов были исключены из-за низкого качества. Из 632 сегментов – 190 проксимальных (30,1%) и 442 дистальных (69,9%). Анализ коронарной стенки показал, что на долю фиброзной ткани приходится 44,7%, на долю фиброзно-жировой – 18,6%, доля мягких бляшек – 8,5% и кальцинированной ткани – 1,0%. Дистальные сегменты были поражены чаще, чем проксимальные. Объем, индексированный по длине сегмента (VLR) коронарной стенки, был значительно выше в сегментах с БКАПС по сравнению с сегментами без васкулопатии. Объем просвета/стенка + просвет (WB) был выше с сегментами с БКАПС по сравнению с участками коронарных артерий без признаков васкулопатии. Сосудистая стенка при васкулопатии преимущественно была представлена фиброзной и кальцинированной тканями по сравнению с сегментами без БКАПС. Пропорции фиброзно-жировой ткани и мягких бляшек не различались между БКАПС-сегментами и сегментами без БКАПС. Данное исследование продемонстрировало, что МСКТ–КАГ высокоэффективна при выявлении выраженных стенозов $\geq 50\%$ и хорошо согласуется с данными инвазивной КАГ у реципиентов сердца (прогностическая отрицательная ценность – 98–100%, чувствительность – 78%, специфичность – 75%). Кроме того, МСКТ–КАГ способна выявлять БКАПС на ранних стадиях при количественном анализе коронарной стенки (объеме и составе бляшек), что позволит скорректировать медикаментозную терапию [35].

В 2022 г. V. Ojha et al. оценили диагностическую точность МСКТ с двумя источниками (192-детекторная, 384-срезовая) для выявления васкулопатии трансплантата сердца в сравнении с КАГ. Для исследования были отобраны 38 пациентов, из них 27 мужчин. Средний возраст составил $33,66 \pm 11,45$ года, среднее время после ОТТС было в диапазоне от 10 до 226 мес. (медиана – 23,5 мес.). За 1–2 часа перед выполнением МСКТ–КАГ пациенты перорально получали метапролол в дозе 25–50 мг и непосредственно перед сканированием – нитроглицерин. Средняя ЧСС составила $91 \pm 13,86$ уд/мин (от 74 до 146). Вначале оценен кальциевый индекс. Распространенность

васкулопатии трансплантата (CAV от 1-й до 5-й степени стенозирования), по данным МСКТ–КАГ, составила 44,7% ($n = 17$), по результатам инвазивной КАГ – 39,5% ($n = 15$), значимые поражения CAV (3–5-й степени) по данным МСКТ были выявлены у 21,1% ($n = 8$), а по результатам инвазивной КАГ составили 15,8% ($n = 6$). Удовлетворительное диагностическое качество имели 557 сегментов из 576 (96,7%). Средняя доза радиации для МСКТ–КАГ – $4,24 \pm 2,15$ мЗв и для КАГ – $4,8 \pm 1,8$ мЗв. Среднее количество контрастного вещества – 42 мл. На уровне пациента, выявление признаков васкулопатии любой степени, чувствительность составляла 100%, а специфичность – 91,3%, PPV – 88,2%, NPV – 100%, диагностическая точность – 94,73%. При выявлении значимого стенотического поражения чувствительность составляла 100%, специфичность – 94%, PPV – 75%, NPV – 100%, диагностическая точность – 95%. Аналогичные данные были получены и при сегментарном анализе – 96; 97,6; 80; 99,6% соответственно. Было продемонстрировано, что при относительно невысокой дозе радиации ($4,24 \pm 2,16$ мЗв) получена высокая диагностическая точность и превосходная чувствительность, специфичность и NPV для обнаружения признаков васкулопатии трансплантата сердца, а также значимого стенотического поражения коронарных артерий в сравнении с инвазивной КАГ [36].

В 2021 г. F.M. Nous et al. описали опыт внедрения МСКТ–КАГ в своем центре (University Medical Center Rotterdam, the Netherlands/Нидерланды) в качестве скрининга БКАПС. С февраля 2018 г. по май 2019 г. были отобраны 129 пациентов в возрасте от 43 до 64 лет (средний возраст 55), в период от 8 до 17 лет после ОТТС (ср. 11 лет), 65% составляли мужчины, ЧКВ ранее было выполнено у 13% реципиентов сердца. Известно, что плановая КАГ в этом центре выполнялась в первый и четвертый год после ОТТС или внепланово при выявлении ишемии, а во все остальное время ежегодно МРТ сердца, ОФЭКТ. Перед МСКТ–КАГ всем пациентам вводили нитроглицерин, а при ЧСС ≥ 70 уд/мин – метапролол 5,0–7,5 мг в/в. В среднем ЧСС снизилась на 15% и составила 75 ± 11 уд/мин. Нарушения проводимости или гипотонии не наблюдалось. Были использованы МСКТ-сканеры с двумя источниками 2-го – 37 (29%) пациентов – и 3-го поколения – 92 (71%) пациента. Использовался проспективный режим сканирования, запускаемый ЭКГ. Изображения были реконструированы с толщиной среза 0,6 мм и шагом 0,3 мм. Предварительно перед введением контрастного вещества оценивался кальциевый индекс. В подавляющем большинстве коронарных сегментов со значимым БКАПС определялись некальцинированные бляшки (64%). Качество изображения было диагностическим у 118 из 129 пациентов (92%), средняя доза облуче-

ния составила 2,1 (1,6–2,8) мЗв. Значимые стенозы были диагностированы у 19 из 129 пациентов (15%), из которых у 15 они были впервые выявлены, а у 4 – ранее известны. Трем пациентам ЧКВ не выполняли из-за ранее выявленной хронической тотальной окклюзии или наличия стеногического поражения в ветвях коронарных артерий малого калибра (менее 2 мм). Через 90 дней 9 из 19 пациентов (47%) со значимыми стенозами прошли ОФЭКТ, МРТ и КАГ. Дополнительные исследования не проводились у 10 из 19 реципиентов (53%), т. к. стенозы были расценены как бесперспективные на основании данных ранее выполненной инвазивной КАГ. У 8 из 9 (89%) подтвердились гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий трансплантата сердца, четырем выполнено стентирование, двум – стентирование и пересмотр медикаментозной терапии и у одного – только коррекция лекарственной терапии (назначение или увеличение дозы статинов, замена МФМ на ингибиторы рецепторов рапамицина).

Четверым пациентам с гемодинамически не значимыми стенозами по данным МСКТ–КАГ выполнена КАГ, по результатам которой впоследствии двум из них были выполнены ЧКВ, а семерым пересмотрена терапия. В период от 90 дней до 1 года одному пациенту с желудочковой тахикардией были выполнены КАГ и ЧКВ, хотя по данным МСКТ–КАГ не было значимых стенозов. Через 1 год у 3 пациентов развились неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE).

Полученные данные показали, что МСКТ может быть успешно внедрена в практику с хорошим качеством изображения, низкой дозой радиации и тем самым сможет помочь уменьшить количество инвазивных процедур, а ранее выявление васкулопатии дает возможность скорректировать терапию [37].

В работе Szymon Pawlak et al. было учтено, что 64-срезовая МСКТ может недооценить прогрессирование стенозов (CAV) или ранее стентированные сегменты, и поэтому всем 209 пациентам с известной васкулопатией была выполнена только инвазивная коронарография. Для МСКТ–КАГ были отобраны 107 пациентов без признаков дисфункции трансплантата, без гемодинамически значимых стенозов по данным КАГ двухлетней давности (26 женщин, средний возраст 50 ± 17 лет, среднее время после ОТТС 7 лет, в диапазоне от 4 до 11,5 года). Все пациенты получали сублингвально нитраты, а пациенты с ЧСС более 90 уд/мин перед МСКТ–КАГ – дополнительно 5 мг ивабрадина. Контрольная КАГ проводилась только при подозрениях на значимые стенозы по данным МСКТ–КАГ. Так, 98 пациентам с отсутствием данных о стеногическом поражении КАГ не выполнялась. У 8 из 9 пациентов по данным КАГ подтвердились стенозы, и шестерым выполнено ЧКВ. Показатели кальциевого индекса, как и во всех

предыдущих исследованиях, оказались не информативными в диагностике БКАПС. Случаев контраст-индуцированной нефропатии не наблюдалось [38].

Недавний метаанализ 13 проспективных исследований МСКТ–КАГ после ОТТС дал прочную основу для внедрения МСКТ–КАГ у реципиентов сердца и показал средневзвешенную чувствительность 94%, 92% специфичность, 99% отрицательное прогностическое значение и 67% положительное прогностическое значение для обнаружения стенозов более 50% в сравнении с инвазивной ангиографией. Добавление количественного анализа бляшек также может улучшить чувствительность для обнаружения васкулопатии трансплантата сердца. В этом метаанализе проспективно были оценены данные КТ-ангиограмм у 615 пациентов [39]. В большинстве исследований коронарное русло было поделено на сегменты в соответствии с 16-сегментарной классификацией Американской кардиологической ассоциации (см. рис.).

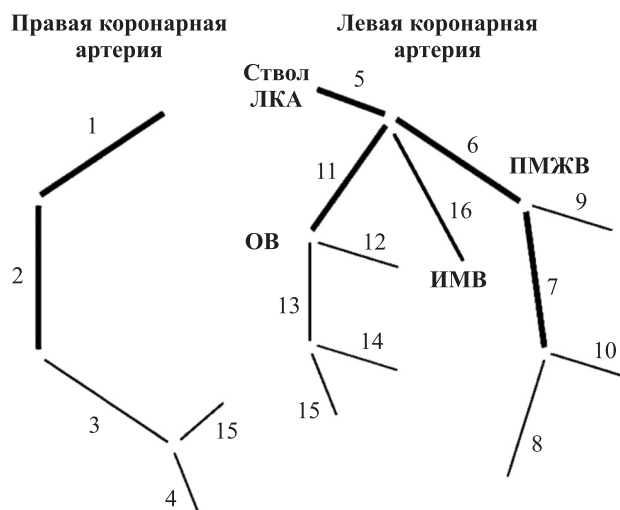


Рис. Схема 16-сегментарной классификации коронарного русла согласно Американской кардиологической ассоциации. Правая коронарная артерия (ПКА): сегмент 1 – проксимальная часть ПКА; 2 – средняя часть ПКА; 3 – дистальная часть ПКА; 4 – задняя межжелудочковая ветвь. Левая коронарная артерия (ЛКА): 5 – ствол ЛКА; 6 – проксимальная часть ПМЖВ; 7 – средняя часть ПМЖВ; 8 – дистальная часть ПМЖВ; 9 – первая диагональная; 10 – вторая диагональная; 11 – проксимальная часть огибающей ветви (ОВ); 12 – первая артерия тупого края; 13 – дистальная часть ОВ; 14 – заднебоковая артерия; 15 – 3МЖВ; 16 – промежуточная ветвь [35]

Fig. Schematic representation of the 16-segment coronary artery classification based on the American Heart Association (AHA) guidelines. Right coronary artery (RCA): segment 1 – proximal RCA; 2 – mid RCA; 3 – distal RCA; 4 – posterior descending branch. Left coronary artery (LCA): 5 – left main (LM); 6 – proximal left anterior descending (LAD); 7 – mid LAD; 8 – distal LAD; 9 – first diagonal; 10 – second diagonal; 11 – proximal left circumflex (LCx); 12 – first obtuse marginal; 13 – distal LCx; 14 – posterolateral artery; 15 – posterior descending artery; 16 – ramus intermedius [35]

Был проанализирован 9481 коронарный сегмент, время после ОТТС составляло от 3 до 8 лет, средний возраст пациентов варьировал от 40 до 58 лет. В исследуемой популяции были преимущественно мужчины (75–100%). В проведенных исследованиях в основном использовались МСКТ первого поколения с одним и с двумя источниками (16-, 64-срезовом МСКТ).

Противопоказаниями для проведения МСКТ после ОТТС являлись:

- аллергическая реакция на йод [49];
- существенное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² или креатинин более 1,4 мл) [49];
- беременность;
- клаустрофобия, невозможность задержать дыхание.

К ограничениям МСКТ после ОТТС относили:

- общее тяжелое состояние пациента;
- высокий индекс массы тела;
- аритмию, тахикардию;
- выраженный кальциноз коронарных артерий, стенты в коронарных артериях [39, 49].

В ряде исследований авторы отмечали снижение качества визуализации коронарного русла из-за высокой ЧСС денервированного сердца, что исключало из анализа значительное количество коронарных сегментов, особенно при использовании МСК-томографов старого поколения. Поэтому для снижения ЧСС использовали β-АБ (50–100 мг метапролола перорально или метапролол в/в в дозе 10–12 мг), целевого ЧСС достигнуто не было, удалось снизить ЧСС на 10–15 уд/мин, и средняя ЧСС перед МСКТ колебалась в диапазоне от 69 до 90 уд/мин (ЧСС_{ср.} – 84 уд/мин). ЧСС выше 85 уд/мин существенно снижала качество изображения [29–31, 40–42].

G. Sigurdsson и T. Schepis не использовали β-АБ, но несмотря на высокую ЧСС, сообщалось о хорошем и отличном качестве изображения [42, 43].

Данные F.M. Nous et al. показали, что β-АБ снижают ЧСС в среднем на 15% [37]. Проведены исследования и с ивабрадином, применение которого также продемонстрировало безопасное и эффективное снижение ЧСС у пациентов после ОТТС с синусовым ритмом [34, 45].

Также важным у реципиентов является контроль функции почек, т. к. риск возникновения контрастированной нефропатии у пациентов после ОТТС выше в связи с предшествующей почечной дисфункцией, главным образом из-за приема ингибиторов кальциневрина. Поэтому в большинстве исследований исключались пациенты с креатинином более 1,4. Контрастированная нефропатия определялась как повышение уровня креатинина на 25%, или на 44 ммоль/л. Исследование креатинина после введения контраста проводилось в среднем через 1 день

после МСКТ. Средняя доза контраста при МСКТ немного выше, чем при КАГ, и варьировала от 60 до 115 мл, однако ни в одном из исследований случаев развития контрастированной нефропатии не наблюдалось. Этот период может быть недостаточным, поскольку известно, что уровень креатинина достигает максимума через 72 часа после применения контраста.

Ряд исследований был посвящен изучению лучевой нагрузки при выполнении МСКТ–КАГ и разработке протоколов для ее снижения. Зарегистрированные дозы облучения колебались от 3 до 18 мЗв, что в два раза превышало среднюю дозу по сравнению с инвазивной КАГ [29, 40, 43]. При использовании 16-срезового МСКТ средняя доза облучения составляла $14,7 \pm 2,2$ мЗв, однако позднее при использовании МСКТ с двумя источниками доза составила $4,5 \pm 1,2$ мЗв [31], что было сопоставимо с облучением при инвазивной КАГ ($5,6 \pm 3,6$ мЗв). В большинстве исследований использовалась ретроспективная ЭКГ-реконструкция изображения из-за более высокой ЧСС, что привело к более высокой дозе радиации (10,2–17,5 мЗв). Поскольку существуют серьезные опасения по поводу увеличения кумулятивной дозы облучения, снижению дозы уделяют большое внимание. Пациенты, перенесшие трансплантацию сердца, подвергаются в 3,5 раза большей радиационной нагрузке и получают среднюю кумулятивную радиацию 84 мЗв в течение 10-летнего периода наблюдения [46, 47], в связи с чем возрастает риск рака, особенно у женщин и молодых пациентов. Позже G. Bastarrika et al. добились снижения дозы до 4,5 мЗв с сохранением качества изображения, использовали проспективную МСКТ, запускаемую с помощью ЭКГ с определением систолического давления [48].

Также были разработаны протоколы снижения дозы облучения и реконструкции изображения. Использование модуляции тока трубки под контролем ЭКГ (полное введение тока трубки в интервале от 30 до 80% сердечного цикла) может снизить эффективную дозу на 40%, а также риск развития рака в течение жизни по сравнению со стандартным ретроспективным режимом сканирования, особенно для женщин и молодых пациентов, сохраняя качество диагностического изображения.

D. Beitzke et al. в 2014 г. пришли к выводу, что доза облучения МСКТ (128-рядный с двумя источниками) значительно снижается за счет использования проспективного сканирования и автоматического выбора напряжения в трубке при сохранении диагностического качества изображения (толщина среза 0,6 мм). Несмотря на повышенную ЧСС, доза может быть снижена на 50% [46].

Они сравнивали:

1. Ретроспективный режим сканирования. Напряжение трубки было установлено на уровне

120 кВпик на обеих трубках. Ток на уровне 320 мА. Использована адаптивная модуляция тока трубки, которая обеспечивает оптимальное окно пульсации, выбранное сканером в зависимости от ЧСС (регистрируются самые высокие дозы облучения).

2. Проспективное последовательное сканирование с запуском ЭКГ. Напряжение трубки было установлено на уровне 120 кВпик на обеих трубках. Ток на уровне 320 мА. Основное окно заполнения было установлено на уровне 30–70% RR (не дает преимуществ по сравнению с ретроспективной техникой).

3. Проспективное последовательное сканирование с узким систолическим окном. Основное окно пульсации было установлено на 35–45% RR. Были включены автоматические настройки напряжения на трубке.

А. Bartykowski et al. в 2017 году, используя 256-срезовую МСКТ (напряжение трубки 100–129 кВ, ток 100 мА, время вращения Гентри 270 мс), выполнили сканирование с проспективным запуском ЭКГ и обеспечили снижение средней эффективной дозы радиации до 3,7 мЗв [48].

Новейшие сканеры 384-срезовые третьего поколения с двумя источниками и 192 детекторами в сочетании с усовершенствованными протоколами снижения радиации и реконструкции изображения обеспечивают более быстрое сканирование и увеличение охвата при более низких дозах радиации с улучшенным пространственно-временным разрешением, что лучше согласуется с КАГ. Кроме того, несмотря на относительно высокую ЧСС, количество неинтерпретированных сегментов (3,3%) было низким, в отличие от предыдущих исследований [35, 41, 43].

Таким образом, внедрение новых протоколов снижения радиации и реконструкции изображения приведет к снижению радиации, необходимой для диагностического качества изображений у реципиентов сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что инвазивная коронарография остается «золотым стандартом» в диагностике васкулопатии трансплантата сердца, она сопряжена с потребностью в госпитализации, процедурными рисками и дискомфортом для пациента. МСКТ–КАГ – это более безопасный неинвазивный метод визуализации оценки состояния коронарного русла трансплантата сердца, с достаточно высокой чувствительностью (86–89%) и специфичностью (89–99%). Учитывая увеличение количества пациентов с трансплантированным сердцем, на этапе амбулаторного наблюдения возможен ежегодный неинвазивный скрининг коронарного русла с целью выявления пациентов с

признаками БКАПС и оценки его прогрессирования, для определения показаний и очередности для госпитализации. Кроме этого, амбулаторное выполнение МСКТ–КАГ значительно снизит финансовые расходы и нагрузку на стационар. Реципиенты сердца, имеющие ранее верифицированные стенозы или имплантированные стенты, не подлежат исследованию 64-срезовой МСКТ, и при недостаточной информативности по данным МСКТ–КАГ им рекомендовано выполнение инвазивной КАГ. При отсутствии стенозов по данным МСКТ проведение КАГ не требуется. Важным является снижение рисков возникновения контрастиндуцированной нефропатии у пациентов после ОТТС, а также использование протоколов снижения уровня лучевой нагрузки в сочетании с уменьшением кратности выполнения данных процедур. Зная, что МСКТ–КАГ у реципиентов сердца обладает высокой чувствительностью, но более низкой специфичностью, в некоторых случаях васкулопатия трансплантата сердца может быть недооценена, поэтому требуется дальнейшее изучение данного метода исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Пресс-конференция директора Центра Шумакова Сергея Готье / Готье С.В. [Электронный ресурс] // НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова (transpl.ru): [сайт]. Gautier SV. Press-konferentsiya direktora Tsentra Shumakova Sergeya Gautier / Gautier S.V. [Elektronnyy resurs] // NMITs transplantologii i iskusstvennykh organov im. ak. V.I. Shumakova (transpl.ru). URL: <https://transpl.ru/about/press-center/press-konferentsiya-direktora-tsentra-shumakova-sergeya-gote/> (дата обращения/date of access: 21.02.2025).
2. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023 May; 42 (5): e1–e141. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.015. Epub 2022 Dec 20. PMID: 37080658.
3. Van Keer JM, Van Aelst LNL, Rega F, Droogne W, Voros G, Meyns B et al. Long-term outcome of cardiac allograft vasculopathy: Importance of the International Society for Heart and Lung Transplantation angiographic grading scale. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Nov; 38 (11): 1189–1196. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.005. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31543298.
4. Lee MS, Tadwalkar RV, Fearon WF, Kirtane AJ, Patel AJ, Patel CB et al. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Dec 1; 92 (7): E527–E536. doi: 10.1002/ccd.27893. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30265435.

5. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RS. Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 5; 68 (1): 80–91. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.033. PMID: 27364054.
6. Tsutsui H, Ziada KM, Schoenhagen P, Iyisoy A, Magyar WA, Crowe TD et al. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5-year serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001 Aug 7; 104 (6): 653–657. doi: 10.1161/hc3101.093867. PMID: 11489770.
7. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report – 2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Oct; 37 (10): 1155–1168. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.022. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30293612.
8. Pober JS, Chih S, Kobashigawa J, Madsen JC, Tellides G. Cardiac allograft vasculopathy: current review and future research directions. *Cardiovasc Res*. 2021 Nov 22; 117 (13): 2624–2638. doi: 10.1093/cvr/cvab259. PMID: 34343276; PMCID: PMC8783389.
9. Olymbios M, Kwiecinski J, Berman DS, Kobashigawa JA. Imaging in Heart Transplant Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct; 11 (10): 1514–1530. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.019. PMID: 30286911.
10. Shetty M, Chowdhury YS. Heart Transplantation Allograft Vasculopathy. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 32310459.
11. Rahmani M et al. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res*. 2006; 99 (8): 801–815.
12. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ et al. American College of Cardiology. Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 15; 37 (8): 2170–2214. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01346-8. PMID: 11419904.
13. Chirakarnjanakorn S, Starling RC, Popović ZB, Griffin BP, Desai MY. Dobutamine stress echocardiography during follow-up surveillance in heart transplant patients: Diagnostic accuracy and predictors of outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2015 May; 34 (5): 710–717. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.019. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25682552.
14. Madamanchi C, Konerman MC, Murthy VL. Imaging Coronary Allograft Vasculopathy with Cardiac PET and Cardiac MRI. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Oct 16; 23 (12): 175. doi: 10.1007/s11886-021-01606-z. PMID: 34657220.
15. Feher A, Miller EJ. PET Myocardial Blood Flow for Post-transplant Surveillance and Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Dec; 24 (12): 1865–1871. doi: 10.1007/s11886-022-01804-3. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36279035.
16. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011 Jun 16; 11: 32. doi: 10.1186/1471-2261-11-32. PMID: 21679468; PMCID: PMC3141758.
17. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar; 7 (2): 282–291. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001047. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24550435.
18. Ferencik M, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Maurovich-Horvat P, Liu T et al. Computed tomography-based high-risk coronary plaque score to predict acute coronary syndrome among patients with acute chest pain – Results from the ROMICAT II trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015 Nov-Dec; 9 (6): 538–545. doi: 10.1016/j.jcct.2015.07.003. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26229036; PMCID: PMC4684738.
19. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ et al. CONFIRM Investigators. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16; 58 (8): 849–860. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.074. PMID: 21835321.
20. Leslee J. Shaw PhD Coronary Computed Tomographic Angiography as a Gatekeeper to Invasive Diagnostic and Surgical Procedures: Results From the Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) Registry 13 November 2012, Pages 2103–2114. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.062>.
21. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015 Jun 13; 385 (9985): 2383–2391. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60291-4. Epub 2015 Mar 15. Erratum in: *Lancet*. 2015 Jun 13; 385 (9985): 2354. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61103-5. PMID: 25788230.
22. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 5; 53 (18): 1642–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.052. PMID: 19406338; PMCID: PMC2747766.

23. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 18; 52 (21): 1724–1732. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.031. PMID: 19007693.
24. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21; 41 (44): 4242. doi: 10.1093/eurheartj/ehz825. PMID: 31504439.
25. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW et al. CT-STAT Investigators. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 27; 58 (14): 1414–1422. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.068. PMID: 21939822.
26. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entzikin DW et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12; 366 (15): 1393–1403. doi: 10.1056/NEJMoa1201163. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22449295.
27. Barbosa MF, Canan A, Xi Y, Litt H, Diercks DB, Abbbara S, Kay FU. Comparative Effectiveness of Coronary CT Angiography and Standard of Care for Evaluating Acute Chest Pain: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2023 Aug 24; 5 (4): e230022. doi: 10.1148/ryct.230022. PMID: 37693194; PMCID: PMC10483255.
28. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2; 46 (3): 552–557. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.056. PMID: 16053973.
29. Romeo G, Houyel L, Angel CY, Brenot P, Riou JY, Paul JF. Coronary stenosis detection by 16-slice computed tomography in heart transplant patients: comparison with conventional angiography and impact on clinical management. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7; 45 (11): 1826–1831. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.069. PMID: 15936614.
30. Ziegler F, Leber AW, Becker A, Kaczmarek I, Schönermarck U, Raps C et al. Detection of significant coronary artery stenosis with 64-slice computed tomography in heart transplant recipients: a comparative study with conventional coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan; 25 (1): 91–100. doi: 10.1007/s10554-008-9343-z. Epub 2008 Jul 19. PMID: 18642098. Ziegler F, Rümmler J, Kaczmarek I, Greif M, Schenzle J, Helbig S et al. Detection of significant coronary artery stenosis with cardiac dual-source computed tomography angiography in heart transplant recipients. *Transpl Int*. 2012 Oct; 25 (10): 1065–1071. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01536.x. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22816613.
31. Миттал ТК, Паникер МГ, Митчелл АГ, Баннер НР. Васкулопатия аллотрансплантата сердца после трансплантации сердца: электрокардиографически синхронизированная КТ-ангиография сердца для оценки. *Радиология*. 2013; 268: 374–381. Mittal TK, Panicker MG, Mitchell AG, Banner NR. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: electrocardiographically gated cardiac CT angiography for assessment. *Radiology*. 2013 Aug; 268 (2): 374–381. doi: 10.1148/radiol.13121440. Epub 2013 May 8. PMID: 23657888.
32. Graaf MA, Broersen A, Kitslaar PH, Roos CJ, Dijkstra J, Lelieveldt BP et al. Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jun; 29 (5): 1177–1190. doi: 10.1007/s10554-013-0194-x. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23417447.
33. Károlyi M, Kolossváry M, Bartykowszki A, Kocsmár I, Szilveszter B, Karády J et al. Quantitative CT assessment identifies more heart transplanted patients with progressive coronary wall thickening than standard clinical read. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019 Mar-Apr; 13 (2): 128–133. doi: 10.1016/j.jcct.2018.11.006. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30528167.
34. Foldyna B, Sandri M, Luecke C, Garbade J, Gohmann R, Hahn J et al. Quantitative coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy. *Eur Radiol*. 2020 Aug; 30 (8): 4317–4326. doi: 10.1007/s00330-019-06653-3. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179995; PMCID: PMC7338811.
35. Ojha V, Ganga KP, Mani A, Jagia P, Gulati G, Seth S et al. Detection of cardiac allograft vasculopathy on dual source computed tomography in heart transplant recipients: comparison with invasive coronary angiography. *Br J Radiol*. 2022 Jun 1; 95 (1134): 20211237. doi: 10.1259/bjr.20211237. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35230144; PMCID: PMC10996423.
36. Nous FMA, Roest S, van Dijkman ED, Attrach M, Caliskan K, Brugts JJ et al. Clinical implementation of coronary computed tomography angiography for routine detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant patients. *Transpl Int*. 2021 Oct; 34 (10): 1886–1894. doi: 10.1111/tri.13973. Epub 2021 Sep 19. PMID: 34268796; PMCID: PMC8519137.
37. Kuczaj A, Pawlak S, Głowacki J, Antończyk R, Śliwka J, Przybyłowski P, Hrapkowicz T. Utility of 64-Slice Coronary Computed Tomography Angiography in Heart Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2024 May; 56 (4): 836–840. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.03.035. Epub 2024 May 10. PMID: 38729834.
38. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 20; 63 (19): 1992–2004. doi:

- 10.1016/j.jacc.2014.01.071. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24681148.
39. Usta E, Burgstahler C, Aeberth H, Schroeder S, Helber U, Kopp AF, Ziemer G. The challenge to detect heart transplant rejection and transplant vasculopathy non-invasively – a pilot study. *J Cardiothorac Surg*. 2009 Aug 16; 4: 43. doi: 10.1186/1749-8090-4-43. PMID: 19682394; PMCID: PMC2735733.
40. Kępka C, Sobieszkańsk-Malek M, Pręgowski J, Kruk M, Bekta P, Opolski M et al. Usefulness of dual-source computed tomography for the evaluation of coronary arteries in heart transplant recipients. *Kardiologia Pol*. 2012; 70 (11): 1111–1119. PMID: 23180518.
41. Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, Yeh RW, Hoffmann U, Inglessis I et al. Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 1; 98 (7): 877–884. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.04.027. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16996866.
42. Schepis T, Achenbach S, Weyand M, Raum P, Marwan M, Pflederer T et al. Comparison of dual source computed tomography versus intravascular ultrasound for evaluation of coronary arteries at least one year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 2009 Nov 15; 104 (10): 1351–1356. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.060. PMID: 19892049.
43. Sigurdsson G, Carrascosa P, Yamani MH, Greenberg NL, Perrone S, Lev G et al. Detection of transplant coronary artery disease using multidetector computed tomography with adaptative multisegment reconstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15; 48 (4): 772–778. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.082. Epub 2006 Jul 25. PMID: 16904548.
44. Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, Frankenstein L, Zehelein J, Koch A et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective If channel antagonist ivabradine. *Transplantation*. 2007 Oct 27; 84 (8): 988–996. doi: 10.1097/01.tp.0000285265.86954.80. PMID: 17989604.
45. Beitzke D, Berger-Kulemann V, Schöpf V, Unterhumer S, Spitzer E, Feuchtner GM et al. Dual-source cardiac computed tomography angiography (CCTA) in the follow-up of cardiac transplant: comparison of image quality and radiation dose using three different imaging protocols. *Eur Radiol*. 2015 Aug; 25 (8): 2310–2317. doi: 10.1007/s00330-015-3650-2. Epub 2015 Apr 26. PMID: 25913571.
46. Noor M, Shekhdar J, Banner NR. Radiation exposure after heart transplantation: trends and significance. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Mar; 30 (3): 309–314. doi: 10.1016/j.healun.2010.09.010. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21095137.
47. Bastarrika G, Calvo M, Ezponda A, García-Baizán A, Caballeros M, Rábago G. Systolic High-Pitch Coronary CT Angiography for Evaluation of the Coronary Arteries in Heart Transplant Recipients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Oct; 215 (4): 828–833. doi: 10.2214/AJR.19.22639. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32783558.
48. Bartykowszki A, Kolossváry M, Jermendy ÁL, Karády J, Szilveszter B, Károlyi M et al. Image Quality of Prospectively ECG-Triggered Coronary CT Angiography in Heart Transplant Recipients. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Feb; 210 (2): 314–319. doi: 10.2214/AJR.17.18546. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29091000.
49. Рожков АН, Щекочихин ДЮ, Тебенькова ЕС и др. Возможности использования МСКТ коронарных артерий для определения риска сердечно-сосудистых катастроф у бессимптомных пациентов. *Профилактическая медицина*. 2020; 23 (4): 108–114. Rozhkov AN, Schekochikhin DYU, Tebenkova ES et al. Possibilities of using coronary artery MSCT to determine the risk of cardiovascular catastrophes in asymptomatic patients. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020; 23(4): 108–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023041108>.

Статья поступила в редакцию 17.03.2025 г.
The article was submitted to the journal on 17.03.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-110-116

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Ф.А. Гладких, А.В. Царьков, М.Д. Нуждин, Ю.В. Малиновский, Ю.М. Марченко

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Трансплантация сердца – кардиохирургическая операция, в результате которой патологически измененное сердце реципиента заменяется на удовлетворительно функционирующее сердце донора. Как и любое хирургическое вмешательство, трансплантация сердца несет в себе риск осложнений, и одним из таких является первичная дисфункция трансплантата. В этом сообщении мы рассказываем о первом опыте диагностики и лечения пациента с первичной дисфункцией трансплантата, потребовавшей механической поддержки кровообращения.

Ключевые слова: трансплантация сердца, первичная дисфункция трансплантата, механическая поддержка кровообращения, ЭКМО, острое почечное повреждение, заместительная почечная терапия.

EXPERIENCE IN MANAGING PRIMARY GRAFT DYSFUNCTION AFTER HEART TRANSPLANTATION

F.A. Gladkikh, A.V. Tsarkov, M.D. Nuzhdin, Yu.V. Malinovskiy, Yu.M. Marchenko

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Heart transplantation (HT) is a cardiac surgical procedure involving the replacement of a recipient's pathologically impaired heart with a functionally adequate donor organ. As with any major surgical intervention, HT comes with possible complications, one of which is primary graft dysfunction (PGD). This report presents our initial experience in the diagnosis and management of a patient who developed PGD, necessitating the use of mechanical circulatory support.

Keywords: heart transplantation, primary graft dysfunction, mechanical circulatory support, ECMO, acute kidney injury, renal replacement therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца – кардиохирургическая операция, в результате которой патологически измененное сердце реципиента заменяется на удовлетворительно функционирующее сердце донора. Трансплантация сердца выполняется пациентам с конечной стадией сердечной недостаточности (IIБ–III стадии по классификации Василенко–Стражеско) с выраженным ограничением физической активности (III–IV функциональный класс по NYHA) при неэффективности медикаментозной терапии или методов механической поддержки кровообращения, а также невозможности проведения иных методов хирургического лечения, но обладающим потенциалом для достижения ремиссии после трансплантации донор-

ского сердца [1]. Трансплантация сердца является «золотым стандартом» лечения терминальной ХСН.

Как и любое хирургическое вмешательство, трансплантация сердца несет в себе риск осложнений, и одним из таких является первичная дисфункция трансплантата. Согласно различным литературным источникам, встречаемость первичной дисфункции трансплантата варьируется от 2,3 до 32,4% [2–6].

Первичная дисфункция трансплантата определяется как моно- или бивентрикулярная дисфункция аллотрансплантата, приводящая к гипотонии из-за снижения сердечного выброса, которого недостаточно для удовлетворения потребности в кровообращении реципиента, и возникает менее чем через 24 часа после трансплантации [7].

Для корреспонденции: Гладких Филипп Андреевич. Адрес: 454076, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 70 (Медгородок). Тел. (905) 836-04-02. E-mail: filipphome@mail.ru

Corresponding author: Filipp Gladkikh. Address: 70, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454076, Russian Federation. Phone: (905) 836-04-02. E-mail: filipphome@mail.ru

Несмотря на успехи в периоперационном ведении таких пациентов, в частности в аспекте иммуносупрессивной терапии, остается актуальным 5–10-процентный риск тридцатидневной летальности от ранней дисфункции трансплантата [8].

В ГБУЗ «ЧОКБ» за все время с 2017-го по 2023 год было выполнено 13 трансплантаций сердца. Из них первичная дисфункция трансплантата развилась лишь у одного пациента. В этом сообщении мы рассказываем о первом опыте диагностики и лечения пациента с первичной дисфункцией трансплантата, потребовавшей механической поддержки кровообращения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., мужчина 53 лет, в апреле 2023 года включен в лист ожидания трансплантации сердца с диагнозом «ИБС; ишемическая кардиомиопатия, ХСН, IIa стадия, функц. класс 3».

В июне 2023 г. поступил в отделение кардиохирургии ГБУЗ «ЧОКБ» для трансплантации сердца.

В дооперационном периоде пациент прошел стандартное обследование и доставлен в операционную для подготовки к ортотопической трансплантации сердца. Во время доставки в операционную и после перекладывания на операционный стол активных жалоб пациент не предъявлял. Исходно по анестезиологическому монитору отмечается синусовый ритм с частотой 70 в минуту. Сатурация при FiO_2 21–97%. Начата преоксигенация через лицевую маску.

Катетеризована левая лучевая артерия для инвазивного мониторинга АД и забора образцов крови для лабораторного исследования. Выполнена стандартная индукция в анестезию, пациент переведен на ИВЛ с протективными параметрами.

С помощью катетера Свана–Ганца выполнено первичное измерение параметров центральной гемодинамики. Измерение проводилось с применением инотропной терапии добутамином 5 мкг/кг/мин и вазопрессорной терапии норадреналином 0,03 мкг/кг/мин: ЦВД = 14/9 мм рт. ст.; ДПЖ_{сист./диаст. (средн.)} = 25/10 (17) мм рт. ст.; ДЛА_{сист./диаст. (средн.)} = 27/18 (19) мм рт. ст.; ДЗЛК_{сист./диаст. (средн.)} = 16/14 (12) мм рт. ст.; СВ = 2,9 л/мин; СИ = 1,5 л/мин/м².

В ходе операции для обеспечения иммуносупрессии использован протокол НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России, который включает в себя:

- 1) введение базиликсимаба за 2 часа до трансплантации сердца;
- 2) введение метилпреднизолона 1000 мг перед снятием зажима с аорты.

Гемодинамика предперфузионного периода была стабильная.

Проводилась инфузионная терапия по рестриктивной стратегии (объем инфузии до начала ИК составил 300 мл).

После введения гепарина и достижения целевого ABC планово начато искусственное кровообращение.

ИК проводилось в условиях поверхностной гипотермии – 33–34 °С. Объемная скорость перфузии составляла 4,6–6,3 л/мин (100–120% от должного). Среднее перфузионное давление поддерживалось на уровне 50–70 мм рт. ст. К моменту снятия зажима с аорты пациент согрет до 36,0 °С, введен метилпреднизолон в дозе 1 г. После процедуры деаэрации сердца зажим с аорты снят, суммарное время ишемии трансплантата составило 2 часа 37 минут.

Во время реперфузии трансплантата сердечная деятельность восстановилась самостоятельно, с признаками атриовентрикулярной блокады и ЧСЖ 25–30 в минуту интактной к инфузии добутамина 10 мкг/кг/мин. В этой связи начата двухкамерная стимуляция сердечного ритма с частотой 90–100 в минуту с помощью эпикардальных электродов.

После завершения реперфузии, которая составила 30 минут, при АД = 90/60 мм рт. ст., ЦВД = 16/10 мм рт. ст. произведено отключение ИК. Кардиотоническая поддержка на данном этапе: адреналин – 0,03 мкг/кг/мин; норадреналин – 0,1 мкг/кг/мин; добутамин – 5 мкг/кг/мин; вазоактивно-инотропный индекс (Vasoactive-Inotropic Score – VIS) составил 18 пунктов. Начато дробное введение протамина сульфата.

Отмечалось постепенное снижение артериального давления до 80/50 мм рт. ст. с параллельным повышением доз кардиотонической поддержки (адреналин – 0,05 мкг/кг/мин; норадреналин – 0,3 мкг/кг/мин; добутамин – 20 мкг/кг/мин) (VIS = 55). При этом за 10 минут введено 100 мг протамина сульфата. Принято решение о пункции и катетеризации левой бедренной артерии для исключения периферического артериоспазма. При измерении и АД в бедренной позиции разницы не отмечено. На этом этапе заподозрена дисфункция трансплантата.

Ввиду сохраняющейся нестабильности гемодинамики, нарастания VIS до 55 пунктов, усугубления признаков гипоперфузии (гиперлактатемия с тенденцией к увеличению с 5,2 до 7,9 ммоль/л) принято решение об инициации веноартериальной ЭКМО. Перед началом ЭКМО выполнено измерение параметров центральной гемодинамики, которые дополнительно подтвердили гипотезу о дисфункции трансплантата: ЦВД_{сист./диаст. (средн.)} = 16/14 (12) мм рт. ст.; ДПЖ_{сист./диаст. (средн.)} = 42/24 (28) мм

рт. ст.; $ДЛА_{\text{сист./диаст. (средн.)}} = 45/40 (30) \text{ мм рт. ст.}$; $ДОЛА_{\text{сист./диаст. (средн.)}} = 30/28 (20) \text{ мм рт. ст.}$; $ТПГ = 10 \text{ мм рт. ст.}$, $СВ = 3,8 \text{ л/мин}$; $СИ = 2,1 \text{ л/мин/м}^2$.

После достижения ABC 160 с начала ЭКМО через центральное подключение с расчетной ОСП $2,4 \text{ л/мин/м}^2$ (5 л/мин). Для проведения ЭКМО использовался аппарат Maquet с контуром ЭКМО Maquet PLS (Maquet AG, Германия).

Для минимизации кровопотери и уменьшения рисков инфекционных осложнений послеоперационная рана ушита наглухо с фиксацией фрагментов грудной полиспаственными швами.

В ОРИТ пациенту проводилась ЭКМО с производительностью $2,4\text{--}2,6 \text{ л/мин/м}^2$. В течение первых суток выполнялась инфузия левосимендана в дозе 2 мкг/кг/мин . После инициации ЭКМО значительно снижена кардиотоническая поддержка (Levosimendan Vasoactive-Inotropic Score – LVIS – 24–23 пункта). Перфузионное давление поддерживалось на уровне $90/70 \text{ мм рт. ст.}$ с сохранением минимального собственного выброса. В первые сутки отмечается восстановление синусового ритма. Проводилась протективная ИВЛ в режиме вентиляции по объему.

Во вторые сутки выполнена трансторакальная эхокардиография, в ходе которой значительной динамики в сравнении с исходным исследованием донорского сердца не отмечается. Сравнительные данные представлены в таблице.

На третьи сутки отмечена тенденция к ограничению диуреза несмотря на его стимуляцию.

К началу четвертых суток значительно снижена кардиотоническая поддержка, которая на этом этапе включала лишь инфузию добутамина 3 мкг/кг/мин . Механическая поддержка также была уменьшена до $1,0 \text{ л/мин/м}^2$. Однако тенденция к ограничению диуреза сохранялась.

Учитывая стабилизацию гемодинамики, отсутствие нарушений ритма, на четвертые сутки ЭКМО-терапии принято решение о выполнении попытки отлучения пациента от механической поддержки кровообращения.

После волеической нагрузки, увеличения уровня кардиотонической поддержки до VIS 25 пунктов ЭКМО прекращена. После дополнительной волеической нагрузки удалось значительно снизить кардиотоническую поддержку до VIS 10.

После отлучения от ЭКМО выполнена чреспищеводная эхокардиография, по данным которой отмечается утолщение стенок левого желудочка и межжелудочковой перегородки со снижением объема левого желудочка: КДО ЛЖ = $50,0 \text{ мл}$, КСО = $32,0 \text{ мл}$, толщина МЖП $1,6 \text{ см}$, задней стенки $1,5 \text{ см}$, ФВ = 51% (по методике Симпсона), TAPSE = $1,6\text{--}1,8 \text{ см}$. Удавалось поддерживать АД на уровне не ниже $95/65 \text{ мм рт. ст.}$ при несколько увеличенной катехоламиновой поддержке по сравнению с операционными значениями: VIS – 14 пунктов.

К началу пятых суток после операции у пациента нарастают явления острого почечного повреждения. Снижение СКФ до $18 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, а также отмечается снижение темпа диуреза до $0,5\text{--}0,7 \text{ мл/кг}$ в час при возросшей стимуляции фуросемидом 20 мг/ч . Значительно ухудшилась оксигенирующая способность легких со снижением индекса P/F до 127. В связи с этим начат сеанс продленной вено-венозной гемофильтрации аппаратом PrismaFlex (Gambro Lundia AB, Швеция).

Проведена телемедицинская консультация с проф., д. м. н. В.Н. Попцовым (НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова, г. Москва), в ходе которой выставлены показания для возобновления механической поддержки кровообращения.

Таблица

Сравнительные данные эхокардиографии трансплантированного сердца
Comparative echocardiographic parameters of transplanted hearts

Параметр	Значение до трансплантации	Значение после трансплантации	Значение перед выпиской
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	4,9	4,1	5,4
Конечно-систолический размер левого желудочка, см	3,3	2,6	3,6
Фракция выброса, %	63	66	56
Фракция сократимости, %	34	36	33
Межжелудочковая перегородка, см	1,1, с утолщением в базальном отделе до 1,3	1,2, с утолщением в базальном сегменте до 1,3	1,3
Задняя стенка левого желудочка, см	1,2	1,1	1,25
Систолическое давление правого желудочка, мм рт. ст.	30–35	35	34

Однако, принимая во внимание отсутствие в дальнейшем тенденции к нарастанию кардиотонической поддержки, преобладание в клинической картине признаков респираторного дистресс-синдрома и острого почечного повреждения, а также крайне высокий риск инфекционных осложнений, решено отказаться от механической поддержки кровообращения и продолжить сеанс продленной вено-венозной гемодиализации.

На 6-е сутки проведено измерение показателей центральной гемодинамики, где отмечается увеличение показателей сердечного выброса и сердечного индекса при сравнительно небольшой кардиотонической поддержке (VIS – 15 баллов).

На седьмые сутки после операции сеанс ВВГДФ прекращен. Продолжительность составила 52 часа, на протяжении которых поддерживалась скорость гемодиализации 30 мл/кг/ч. Появляется тенденция к восстановлению темпа собственного диуреза. Намечалась тенденция к снижению кардиотонической поддержки. VIS – 11 пунктов. Явления дыхательной недостаточности сохраняются. Индекс P/F – 170.

На восьмые сутки выполнена трахеостомия. К восьмым суткам кардиотоническая поддержка минимальная (VIS – 2 пункта). Вместе с этим значительно улучшается оксигенация: отношение P/F – 300.

Спустя трое суток отмечается тенденция к снижению концентрации креатинина и мочевины и в дальнейшем отсутствие потребности в заместительной почечной терапии.

На протяжении следующих восьми суток выполнялись мероприятия по отлучению пациента от ИВЛ с применением высокопоточной оксигенации, и на пятнадцатые сутки после операции удалена трахеостомическая канюля. На десятые сутки прекращена кардиотоническая поддержка.

На восемнадцатые сутки пациент переведен в отделение кардиохирургии. На 28-е сутки выполнена контрольная эхокардиография, данные которой представлены в таблице. На четырнадцатые и двадцать девятые сутки выполнялась эндомиокардиальная биопсия миокарда, где не было выявлено признаков отторжения (степень 0 по классификации ISHLT – перивазальных и интерстициальных инфильтратов не выявлено).

На 33-и сутки (1.08.2023) после операции после прохождения контрольных обследований пациент выписан из стационара.

ДИСКУССИЯ

Ранняя дисфункция трансплантата является серьезным инцидентом после трансплантации сердца. В литературе описываются три группы факторов рис-

ка развития первичной дисфункции [9]. Это факторы донора, факторы реципиента, факторы, связанные с операцией и периоперационными процедурами.

Так, у пациента из описанного случая присутствовали факторы из всех трех групп (сопутствующая патология (сахарный диабет), гипернатриемия у донора (149 ммоль/л), несовпадение пола). Комбинация этих факторов, вероятно, стала толчком к развитию бивентрикулярной дисфункции трансплантата.

Подтверждающими диагноз «бивентрикулярная дисфункция трансплантата», согласно консенсусной классификации Международного общества трансплантации сердца и легких [10], являются следующие факты:

- высокая степень кардиотонической и вазопрессорной поддержки: VIS – 55 пунктов;
- сохраняющаяся нестабильность гемодинамики, выражающаяся в склонности к гипотонии (при вышеупомянутой кардиотонической поддержке АД не превышало 80/50 мм рт. ст.;
- показатели центральной гемодинамики, свидетельствующие о перегрузке правых отделов сердца (высокое давление в правом желудочке и легочной артерии), дисфункция левых отделов (при ДЗЛК на верхней границе нормы невысокий сердечный выброс и сердечный индекс).

Таким образом, развитие у пациента тяжелой бивентрикулярной дисфункции графта обусловило дальнейшее течение клинического случая. Тяжелая бивентрикулярная дисфункция трансплантата сопряжена с высокой периоперационной летальностью. Так, по данным разных авторов [10, 11], вероятность смертельного исхода и ретрансплантации различается в зависимости от тяжести явлений дисфункции. При тяжелой форме данной патологии присутствует 40–50% вероятность смерти или ретрансплантации, требующей механической поддержки кровообращения в раннем посттрансплантационном периоде.

Вне зависимости от вида и причины, приведшей к ранней дисфункции трансплантата, первой линией терапии является медикаментозная гемодинамическая поддержка. Она включает в себя использование инотропных и вазопрессорных препаратов и направлена на обеспечение метаболических потребностей организма, что дает время на диагностический поиск причины и ее устранение.

Для объективизации уровня медикаментозной поддержки кровообращения может быть использован вазоактивно-инотропный индекс (Vasoactive-Inotropic Score). Начало направлению положили G. Wernovsky et al. [12], когда впервые опубликовали в 1995 году инотропный индекс, который включал в себя только инотропные агенты. В 2010 году M.G. Gaies et al. модернизировали индекс, добавив к

нему вазопрессоры [13], и уже эта формула используется в определении тяжести дисфункции трансплантата. Также существует более современная формула с добавлением левосимендана (LVIS – levosimendan VIS) [14], она представлена ниже:

$$\text{LVIS} = \text{допамин (мкг/кг/мин)} + \text{добутамин (мкг/кг/мин)} + 100 \times \text{адреналин (мкг/кг/мин)} + 10 \times \text{милринон (мкг/кг/мин)} + 10,000 \times \text{вазопрессин (ед/кг/мин)} + 100 \times \text{норадреналин (мкг/кг/мин)} + 50 \times \text{левосимендан (мкг/кг/мин)}.$$

При неэффективности медикаментозного лечения можно говорить о тяжелой степени дисфункции трансплантата, что может быть приравнено к тяжелому кардиогенному шоку, требующему начала механической поддержки кровообращения (МПК). Об отсутствии его эффективности может говорить нарастание показателя VIS. Хотя шкала VIS не должна являться единственным критерием начала МПК [15], достижение значения ≥ 32 пункта может свидетельствовать о запоздалом начале МПК и повышении смертности [16].

Механическая поддержка кровообращения преследует следующие цели:

- улучшить системную перфузию;
- улучшить коронарную перфузию;
- снизить давление наполнения левого желудочка (уменьшается напряжение стенки ЛЖ и потребление кислорода миокардом).

Ряд авторов провели ретроспективные исследования, которые показали преимущества ЭКМО перед другими устройствами для поддержки кровообращения [17, 18].

Острое почечное повреждение – еще одно серьезное осложнение, с которым мы столкнулись в настоящем клиническом случае. Среди факторов риска [19], способствовавших развитию этого состояния, особо стоит отметить увеличенное время ИК, сахарный диабет и использование ЭКМО.

Риск усугубления ОПП при использовании контура ЭКМО стал одним из причин раннего отлучения пациента от механической поддержки кровообращения. С одной стороны, это позволило исключить повреждающий фактор экстракорпорального контура. С другой стороны, механическая поддержка кровообращения способствует улучшению перфузии почек за счет протезирования насосной функции сердца, а также обеспечивает оксигенацию крови. Таким образом обеспечивается надежная доставка кислорода к тканям.

Развитие ОПП у реципиентов донорского сердца не редкое явление и встречается в 47,1% случаев [20]. При развитии ОПП, требующего ЗПТ, несомненно, встает вопрос о выборе метода. Согласно руководству KDIGO по ОПП от 2012 года [21], при

нестабильности гемодинамики следует использовать продленные методы ЗПТ. В том числе продленную вено-венозную гемодиализацию, которая и была проведена данному пациенту. Такая рекомендация связана с низкой скоростью удаления жидкости и отсутствием миграции жидкости, которое происходит при быстром выведении растворенных веществ.

Одновременное применение методик механической поддержки кровообращения и продленной ЗПТ описывается М. Ostermann et al. Авторы сообщают об отсутствии надежных доказательств уменьшения летальности при использовании сочетания методик [22].

В противовес авторам отметим, что после использования ЗПТ гемодинамическая стабильность не только не ухудшилась, но и улучшилась, что выразилось в значительном снижении кардиотонической поддержки.

Момент начала ЗПТ остается дискуссионным. Однако Я.Л. Поз с соавторами в своей работе отмечают, что раннее начало может быть наиболее целесообразным, ввиду наиболее оптимального использования возможностей методики [23].

Немаловажная роль в развитии клинической картины в описанном случае отводится кардиоренальному синдрому [24]. Этот синдром возникает в результате тяжелой дисфункции одного из органов и приводит к дисфункции другого. Такая взаимосвязь обусловила клиническую картину, где дисфункция сердечного трансплантата явилась причиной развития почечной недостаточности. Таким образом, комбинированная терапия, вероятно, стала ключом к благоприятному исходу клинического случая.

ВЫВОДЫ

Применение комбинации методик механической поддержки кровообращения (обеспечивающей доставку кислорода к тканям) и продленных методов заместительной почечной терапии (отвечающих за удаление продуктов жизнедеятельности, факторов воспаления и повреждения крови) обеспечивает лучший клинический исход, дает время для восстановления функции основных органов и систем.

Вероятно, одновременное применение методик может улучшить клинический результат, что требует дополнительных исследований.

Раннее начало заместительной почечной терапии у пациентов с дисфункцией трансплантата, требующей механической поддержки кровообращения, видится перспективным и требует дополнительных исследований.

Учитывая данные представленного клинического случая, необходимо обеспечивать индивидуализированный подход к интенсивной терапии острой

сердечной недостаточности, сопровождающей дисфункцию сердечного трансплантата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. Министерство здравоохранения РФ. 2023. *Klinicheskie rekomendatsii. Transplantatsiya serdtsa, nalichie transplantirovannogo serdtsa, otmiranie i ottorzhenie transplantata serdtsa*. Ministerstvo zdravookhraneniya RF. 2023.
2. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation*. 2010; 90 (4): 444–450. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb>.
3. Dronavalli VB, Rogers CA, Banner NR. Primary Cardiac Allograft Dysfunction-Validation of a Clinical Definition. *Transplantation*. 2015; 99 (9): 1919–1925. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000620>.
4. D'Alessandro C, Aubert S, Golmard JL, Prasscher BL, Luyt CE, Pavie A et al. Extra-corporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010; 37 (2): 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.034>.
5. Oto T, Excell L, Griffiths AP, Levvey BJ, Bailey M, Marasco S et al. Association between primary graft dysfunction among lung, kidney and heart recipients from the same multiorgan donor. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008; 8 (10): 2132–2139. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02357.x>.
6. Ibrahim M, Hendry P, Masters R, Rubens F, Lam BK, Ruel M et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature. *The Canadian journal of cardiology*. 2007; 23 (5): 363–367. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(07\)70769-9](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70769-9).
7. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M et al. Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2014; 33 (4): 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.027>.
8. Subramani S, Aldrich A, Dwarakanath S, Sugawara A, Hanada S. Early Graft Dysfunction Following Heart Transplant: Prevention and Management. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020; 24 (1): 24–33. doi: 10.1177/1089253219867694.
9. Hull TD, Crowley JC, Villavicencio MA, D'Alessandro DA. Primary graft dysfunction in heart transplantation: How to recognize it, when to institute extracorporeal membrane oxygenation, and outcomes. *JTCVS Open*. 2021 May 27; 8: 128–133. doi: 10.1016/j.xjon.2021.05.010. PMID: 36004187; PMCID: PMC9390270.
10. Sabatino M, Vitale G, Manfredini V, Masetti M, Borge-se L, Maria Raffa G et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017; 36 (11): 1217–1225. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.014>.
11. Jacob S, Lima B, Gonzalez-Stawinski GV, El-Sayed Ahmed MM, Patel PC, Belli EV et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a salvage therapy for patients with severe primary graft dysfunction after heart transplant. *Clinical transplantation*. 2019; 33 (5): e13538. <https://doi.org/10.1111/ctr.13538>.
12. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995; 92 (8): 2226–2235. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.8.2226>.
13. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010; 11 (2): 234–238. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b806fc>.
14. Favia I, Vitale V, Ricci Z. The vasoactive-inotropic score and levosimendan: Time for LVIS? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27: e15–e16. doi: 10.1053/j.jvca.2012.11.009.
15. Caruso V, Berthoud V, Bouchot O, Nguyen M, Bouhemad B, Guinot PG. ECMOVIS Study Group. Should the Vasoactive Inotropic Score be a Determinant for Early Initiation of VA ECMO in Postcardiotomy Cardiogenic Shock? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024 Mar; 38 (3): 724–730. doi: 10.1053/j.jvca.2023.11.040. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38182434.
16. Hyun J, Kim AR, Lee SE, Hong JA, Kang PJ, Jung SH, Kim MS. Vasoactive-Inotropic Score as a Determinant of Timely Initiation of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Cardiogenic Shock. *Circ J*. 2022 Mar 25; 86 (4): 687–694. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0614. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34759121.
17. Leprince P, Aubert S, Bonnet N, Rama A, Léger P, Bors V et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with posttransplant cardiac graft failure. *Transplantation proceedings*. 2005;

- 37 (6): 2879–2880. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.05.018>.
18. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, Wieselthaler G, Rajek A, Laufer G et al. Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular assist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2004; 78 (5): 1644–1649. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.04.059>.
19. Thongprayoon C, Lertjitbanjong P, Hansrivijit P, Crisafio A, Mao MA, Watthanasuntorn K et al. Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Transplantation: A Meta-Analysis. *Medicines (Basel)*. 2019 Nov 1; 6 (4): 108. doi: 10.3390/medicines6040108. PMID: 31683875; PMCID: PMC6963309.
20. Поз ЯЛ, Строков АГ, Попцов ВН, Шевченко АО, Готье СВ. Патогенетические механизмы, эпидемиология и классификация острого повреждения почек у реципиентов сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (2): 147–157. Poz IL, Strokov AG, Poptsov VN, Shevchenko AO, Gautier SV. Pathogenetic mechanisms, epidemiology and classification of acute kidney injury in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (2): 147–157. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-2-147-157>.
21. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2: 1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
22. Ostermann M, Connor M Jr, Kashani K. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation: why, when and how? *Current opinion in critical care*. 2018; 24 (6): 493–503. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000559>.
23. Поз ЯЛ, Строков АГ, Копылова ЮВ, Попцов ВН, Готье СВ. Заместительная почечная терапия у реципиентов сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (4): 62–72. Poz IL, Strokov AG, Kopylova YuV, Poptsov VN, Gautier SV. Renal replacement therapy in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (4): 62–72. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-4-62-72>.
24. Ajibowo AO, Okobi OE, Emore E, Soladoye E, Sike CG, Odoma VA et al. Cardiorenal Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2023 Jul 1; 15 (7): e41252. doi: 10.7759/cureus.41252. PMID: 37529809; PMCID: PMC10389294.

Статья поступила в редакцию 20.03.2025 г.
The article was submitted to the journal on 20.03.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-117-124

ОЦЕНКА ГЕМОЛИЗА КРОВИ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ КРЫЛЬЧАТКИ ЦЕНТРОБЕЖНОГО НАСОСА ROTAFLW

А.П. Кулешов, Н.В. Грудинин, А.С. Бучнев, В.А. Еленкин, Д.Н. Шилкин, В.К. Богданов

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

Проведены исследования модернизированного рабочего колеса (РК) центробежного насоса RotaFlow (Maquet, Германия) в рамках проектирования отечественного аналога. Предложенный вариант крыльчатки ротора включает как набор из основных лопастей, формирующих большую долю напора, так и дополнительных укороченных. В данном исследовании проанализированы условия эксплуатации центробежного насоса в терапии с применением аппаратов ЭКМО при давлении 350 мм рт. ст. и расходе 5 л/мин. Произведены расчеты параметров потока жидкости, характеризующих вероятностный уровень гемолиза. Основным результатом создания новой модели РК было получение большей площади зон касательных напряжений со значениями менее 10 Па, снижение времени экспозиции и индекса гемолиза. Комбинация лопастей демонстрирует лучшую характеристику эксплуатации, чем оригинальная конструкция, что подтверждается как математическими, так и стендовыми испытаниями разработанных экспериментальных моделей с применением донорской крови.

Ключевые слова: индекс гемолиза, центробежный насос, касательные напряжения, рабочее колесо.

ASSESSMENT OF BLOOD HEMOLYSIS DURING OPTIMIZATION OF THE ROTAFLW CENTRIFUGAL PUMP IMPELLER

A.P. Kuleshov, N.V. Grudinin, A.S. Buchnev, V.A. Elenkin, D.N. Shilkin, V.K. Bogdanov

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

This study focuses on the evaluation of a modernized impeller for the RotaFlow centrifugal pump (Maquet, Germany), carried out as part of efforts to design a domestic counterpart. The proposed impeller features a combination of primary elongated blades, responsible for generating the majority of pressure, and secondary shortened blades. The investigation examined pump performance under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy conditions at a pressure of 350 mmHg and flow rate of 5 L/min. Computational analyses were conducted to evaluate fluid flow parameters associated with hemolysis risk. The optimized impeller demonstrated a significant increase in low tangential stress zones (<10 Pa), reduced exposure time, and a lower hemolysis index. Comparative mathematical modeling and bench testing with donor blood confirmed the improved hemodynamic performance of the redesigned impeller over the original configuration.

Keywords: hemolysis index, centrifugal pump, tangential stresses, impeller.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование центробежных головок систем экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) *in vitro* часто проводят в условиях обхода левого желудочка. Стандартный анализ гемолиза в таком случае проводится по валидированной методике испытания насосов в условиях обхода левого желудочка (ОЛЖ) при условиях давления 100 ± 5 мм рт. ст. и расхода 5 л/мин на специальном стенде [1, 2]. При

этом насосы для ОЛЖ часто используют в условиях терапии с использованием ЭКМО. Несмотря на то что насосы спроектированы для работы в определенном диапазоне расхода и напора, они фактически применяются в гораздо более широком спектре параметров гемодинамики, теряя при этом эффективность. Правильным подходом в таком случае является разработка линейки центробежных насосов (ЦН), как, например, линейка осевых насосов Jarvic [3] или

Для корреспонденции: Кулешов Аркадий Павлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (915) 292-47-98. E-mail: ilovemylene@yandex.ru

Corresponding author: Arkady Kuleshov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (915) 292-47-98. E-mail: ilovemylene@yandex.ru

Ехсор [4]. Линейка может включать насосы с оптимальными диапазонами расхода и давления, адаптированными под различные режимы применения и оксигенаторы с различным сопротивлением. Однако стоит отметить, что реализация данной стратегии является весьма затратной, и в настоящее время насосы продолжают использоваться как универсальные компоненты для различных рабочих режимов ЭКМО. В условиях, где необходимо создавать давление в пределах 300–400 мм рт. ст. для преодоления сопротивления мембраны оксигенатора и обеспечения необходимого расхода до 5 л/мин, насосы выходят за пределы своей оптимальной области применения, что может негативно сказаться на их эффективности. Это выражается в снижении гидравлического коэффициента полезного действия (КПД), что, в свою очередь, способствует образованию зон рециркуляции и турбулентности, особенно при минимальных расходах. Повышение скорости вращения ротора, возникающее в таких условиях, может оказывать значительное негативное воздействие на кровь. Помимо этого, широко признано, что тромбогенный потенциал систем ЭКМО также связан с механическими эффектами, способствующими активации биохимических каскадов [5]. В основном это взаимодействие с поверхностями в пристеночном слое и с ударным воздействием лопастей. В ходе испытаний, проведенных группой Hastings et al. [6], исследовалась тромбообразующая способность различных компонентов контура ЭКМО. Результаты показали, что центробежный насос, трубки и соединители играют ключевую роль в образовании тромбов. *In vitro* насосы, которые используются при ЭКМО, должны и уже испытываются на стендах при повышенном давлении. Например, исследователи P. Li et al. [7] испытывают свои устройства при напоре 290 мм рт. ст. и расходе 5 л/мин, а патентные исследования китайской модели центробежного насоса проведены при давлении 350 мм рт. ст. и расходе 5 л/мин, которые показывают уже не такие низкие уровни гемолиза, как на стендах для ОЛЖ [8].

Для оценки насосов эффективны также и методы предварительной компьютерной оценки параметров [9, 10], отвечающих за предварительную оценку вероятного гемолиза, которые должны оценивать насосы также в режимах высокого напора.

При учете механических воздействий к таким параметрам относят касательное напряжение (КН) τ , которое при установившейся скорости движения жидкости v изменяется по линейному закону при изменении расстояния от стенки y независимо от характера движения [11]:

$$\tau = \mu \frac{dv}{dy}.$$

Воздействие КН максимально вблизи поверхностей, контактирующих с кровью. На этих поверх-

ностях формируются зоны различного уровня КН, в которых создается воздействие на форменные элементы крови. При этом КН тесно связано со временем контакта крови с механическими элементами системы, увеличение которого существенно повышает уровень гемолиза. Эритроциты могут не разрушаться и при сверхвысоких нагрузках, если время пробега через насос минимально, но также могут выделять гемоглобин в условиях низкого уровня КН при длительном застое течения в насосе. Часто это можно наблюдать при использовании насосов, не рассчитанных на низкие расходы. Сегодня примером является исследование, опубликованное командой Gross-Hardt et al. [12], которая изучала насосы ЭКМО в нижнем диапазоне расхода 0,5–1,5 л/мин. Центробежные насосы, предназначенные для взрослых и детей весом более 6 кг (диапазон расхода 0,5–8,0 л/мин), использовались у новорожденных весом 3–6 кг при расходе 0,3–0,5 л/мин. Полученные ими данные говорили об усилении внутренней рециркуляции, а также о повышенных напряжениях сдвига и гемолизе.

Помимо этого, при увеличении скорости вращения начинает увеличиваться взаимодействие между клетками крови, что для турбулентного движения жидкости характеризуется напряжением Рейнольдса [11]:

$$\tau = \rho l^2 \left(\frac{dv}{dy} \right)^2.$$

Это также усиливает гемолиз и требует снижения скорости вращения насоса. Уменьшение индекса гемолиза в режиме ЭКМО показано на примере насоса RotaFlow (Maquet, Германия) [11], модель которого была объектом исследования и модернизации. В рамках данного исследования представлен метод оптимизации конструкции крыльчатки, который способствует повышению эффективности насосов за счет снижения скорости вращения импеллера, что важно при переводе насоса в режим ЭКМО. Это может уменьшить гемолиз и улучшить работу насоса при высоких нагрузках. Упор разработки новой конструкции направлен как на снижение КН, так и на снижение времени экспозиции, что положительно повлияет на расчетный индекс гемолиза. Исследования проведены в условиях ЭКМО как с математической стороны, так и на стенде *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработана компьютерная модель центробежного насоса RotaFlow (Maquet, Германия). Начальным этапом было выполнение 3D-сканирования деталей насоса с использованием с помощью устройства 3D Makerpro Seal (Китай). Это позволило с высокой точностью (0,1 мм) создать эскизы и трехмерные модели всех составляющих компонентов. Финальная компоновка была произведена в графическом моду-

ле SolidWorks PhotoView 360, где были добавлены соответствующие материалы и текстуры. Полученная модель представлена на рис. 1 и обладает массогабаритными характеристиками, аналогичными оригиналу.

Масса деталей, сформированных из материалов SolidWorks, соответствует массе деталей насоса RotaFlow с общей погрешностью $0,5 \pm 0,1$ грамма. Разработанная конструкция лопастей насоса включает ротор с расположенной на нем основной удлиненной лопастью и дополнительной укороченной. Профиль лопасти имеет свои геометрические параметры, нацеленные на снижение стеснения потока и в то же время на увеличение напора, создаваемого при вращении. Укороченная лопасть имеет тот же профиль, что и основная, но ее длина составляет $\frac{1}{3}$ от длины основной лопасти.

Модель была разработана для численного анализа течения жидкости. Трехмерная конструкция была создана как в оригинальном варианте, так и с измененным импеллером. В качестве базовой модели использовался эталонный ротор, представленный на рис. 2, а, относительно которого проводился анализ нового образца ротора, продемонстрированного на рис. 2, б. Разработанный вариант крыльчатки был выбран из нескольких решений как наиболее оптимальный и эффективный для поставленных задач.

Анализ компьютерной гидродинамики

Численное моделирование потока в двух насосах проведено с использованием пакета CFD ANSYS Fluent 14.2. Распределение потока в насосах определялось путем численного решения уравнений движения жидкости на основе неструктурированной сетки конечного объема. На входе насосов были установлены граничные условия нулевого давления, на выходе – давления 350 мм рт. ст. Расход в 5 л/мин достигался регулировкой скорости вращения РК. Стенки насосов принимались за жесткие с шероховатостью 5 мкм, что соответствует качеству поверхности, полученной методом литья под давлением. Кровь рассматривалась как несжимаемая ньютоновская жидкость с плотностью 1060 кг/м^3 и вязкостью $0,003763 \text{ Па}\cdot\text{с}$ [13]. Для решения уравнений, описывающих движение жидкости, была использована s-w-модель, которая имеет максимальную эффективность и точность для вычисления параметров вблизи поверхностей. Уровень сходимости результатов составил 10^{-5} . В ходе исследования использовалась сетка с минимальным размером элементов (тетраэдров) в 50 мкм, что позволяло проводить расчеты с минимальными временными и программными затратами.

Оценка индекса гемолиза

Одним из важных аспектов вызванного потоком повреждения крови является гемолиз, определяемый как высвобождение гемоглобина в плазму вследствие



Рис. 1. Воссозданная 3D-модель насоса RotaFlow (Maquet)

Fig. 1. Reconstructed 3D model of the RotaFlow pump (Maquet, Germany)

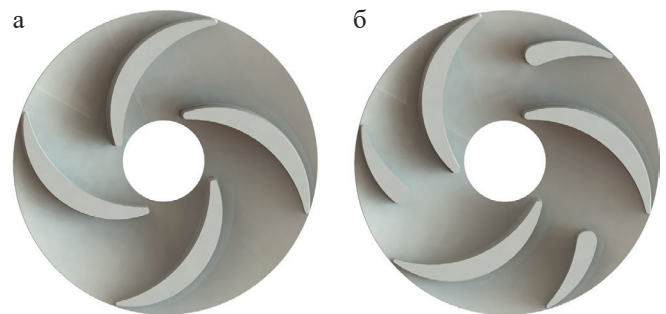


Рис. 2. Профили крыльчатки оригинального (а) и модифицированного (б) исполнения

Fig. 2. Impeller blade profiles of the original (a) and modified (b) RotaFlow pump designs

повреждения мембраны эритроцитов. Напряжение, вызываемое насосом, и время воздействия его на клетки крови в потоке являются основными факторами, вызывающими гемолиз. По-прежнему считается полезным для инженерных задач степенное уравнение М. Giersiepen et al. оценки количества прироста высвобожденного гемоглобина ΔHb , выраженного в единицах концентрации, относительно базового значения гемоглобина Hb . При этом учитывается время воздействия и напряжение сдвига, действующее на эритроциты [14]. Хорошо известно, что использование этого уравнения приводит к завышению результата и не отражает реальную ситуацию, формула до сих пор с успехом применяется.

$$\frac{\Delta\text{Hb}}{\text{Hb}} = A \times t^a \tau^\beta,$$

где τ – КН, действующее на кровь, выраженное в Па; t – время взаимодействия крови в области КН, которое выражено в секундах, а прирост гемоглоби-

на находится в диапазоне от 0 до 1. Исследователи получают разные эмпирические коэффициенты A , α , β с помощью регрессии экспериментальных данных. Для решения задач были применены две формулы, полученные из различных источников.

Первый вариант – это известная модель В. Thamsen, K. Affeld [15], использующая численную модель Эйлера для гемолиза, в которой получены коэффициенты для уравнения: $A = 3,62 \times 10^{-7}$, $\alpha = 0,785$, $\beta = 2,416$. Второй вариант был опробован в модели Neuser и Opitz [16], в которой определяются другие коэффициенты уравнения: $A = 1,8 \times 10^{-6}$, $\alpha = 0,785$, $\beta = 1,991$. Данные модели были применены нами для расчетов индекса гемолиза.

Индекс гемолиза исследователями был определен как интеграл производительности во всей области по отношению к массовому потоку неповрежденной крови, поступающей в насос. Таким образом, получается производственный термин для гемолиза, который включает напряжение сдвига и повреждение на предыдущем временном этапе [15]:

$$\frac{dHI}{dt} = \alpha \sqrt[A]{A} \times \tau^{\frac{\beta}{\alpha}} \times HI^{(1-\frac{1}{\alpha})}.$$

Это уравнение объясняет нелинейную зависимость повреждения крови от времени воздействия t и было взято за основу определения вероятного ИГ.

Для оценки потенциального травмирующего действия на кровь при течении ее внутри насосов было рассчитано КН на поверхности, омываемой кровью. Также проведена оценка времени экспозиции элементов крови, которое представляет собой промежутки времени, в течение которого кровь находилась в насосах с момента ее поступления на вход. Для эритроцитов существуют разные критерии максимально допустимого значения КН.

На травму крови оказывают влияние два ключевых параметра: КН и время воздействия. В книге представлена эмпирическая кривая, разработанная Leverett, Hellums [17], которая устанавливает связь между КН и временем воздействия. Эта кривая помогает определить границу между ситуацией, когда преобладает гемолиз из-за контакта с поверхностями насоса, и сценарием, в котором доминирует сдвиговой гемолиз в потоке. Leverett и его коллеги провели эксперименты на вискозиметрах с концентрическими цилиндрами для анализа влияния поверхностных эффектов, центробежных сил, смешивания, столкновений между клетками и вязкого нагрева. Исследование подтвердило, что взаимодействие клеток с твердой поверхностью значительно ухудшает травму крови. Кроме того, авторы определили пороговое КН для концентрических цилиндров, составившее 150 Па.

По данным [16], это значение также составляет 150 Па, по другим – 250 Па [18]. При этом зона высокого КН может представлять собой малый участок поверхности с небольшим временем воздействия при

пробегах эритроцита. Поэтому для численного нахождения индекса гемолиза выбрано расчетное среднее КН, для которого выбрана усредненная траектория эритроцита. Объединяя эти два параметра по рассмотренным моделям, рассчитано потенциальное среднее ожидаемое значение индекса гемолиза насосов, то есть процентное изменение содержания свободного гемоглобина в плазме крови по отношению к общему содержанию гемоглобина.

Создание стендового образца

В результате предварительных компьютерных исследований была построена 3-мерная модель двух образцов ЦН, переведенная в формат печати STL. На ее основе с помощью крупноформатного медицинского 3D-принтера Formlabs 3b1 (США) были напечатаны детали макетного образца. Детали получены стереолитографией (SLA) – лазерной технологией печати с использованием биосовместимого стерилизуемого хирургического фотополимера Formlabs (хирургический). Качество образцов имеет точность 25 мкм. Оснастка и лопасти были напечатаны на 5D-принтере Stereotech Fiber методом 5d Spiral Full из пластика PLA и отполированы до состояния гладкой поверхности.

В сборочную единицу был добавлен 4-полюсной магнит с замыкающим кольцом из стали 10 и опорный шарик, изготовленный на заказ из прочного оксида алюминия Al_2O_3 (корунд, алунд). Макетные образцы насосов с оригинальным и модифицированным ротором, собранные для проведения стендовых испытаний, показаны на рис. 3. Корпус ЦН содержит выходной штуцер с внутренним диаметром $\frac{3}{8}$ дюйма.



Рис. 3. Экспериментальные модели насосов из фотополимера с оригинальным и модифицированным ротором

Fig. 3. Experimental photopolymer pump models with the original and modified rotor designs

ма. Вращение РК осуществляется за счет внешнего привода с помощью магнитной муфты.

Экспериментальные тесты проводились на разработанном ЦН, оснащенный одним шарикоподшипниковым гибридным РК с магнитной муфтой, приводимым в движение двигателем системы Ex-stream (Биософт-М, Россия), выполненным в соответствии с приведенным выше описанием настоящего изобретения.

Разработанные макеты насоса RotaFlow весят $61,3 \pm 1,0$ г при объеме заполнения 32 ± 1 мл. Он может обеспечивать скорость кровотока более 10 л/мин при обычной скорости вращения от 1000 до 5000 об/мин.

Тестирование на гемолиз *in vitro*

Для оценки гемолиза *in vitro* были проведены исследования на сконструированном контуре циркуляции донорской крови. Тесты проводились в соответствии с протоколом оценки гемолиза в непрерывном потоке крови, предложенным Американским обществом испытаний и материалов (ASTM F1841-19). Испытания были проведены на стенде, где использовалась донорская кровь в количестве 450 мл. Значение гематокрита составило 38%, гемоглобин – 127 г/л. Для оценки гемолитической эффективности двух насосов проведены четыре теста на гемолиз при скорости потока $5,0 \pm 0,2$ л/мин и напоре насоса 350 ± 5 и 100 ± 5 мм рт. ст. Резервуар для крови помещали в водяную баню для поддержания постоянной температуры крови на уровне 37°C . Объемный расход измеряли с помощью ультразвукового расходомера Transonic T410. Давление на входе и выходе насоса измерялось с помощью датчиков B Braun. Цитратная кровь имела уровень гематокрита $40 \pm 2\%$. Подробную информацию о процессе измерения уровня свободного гемоглобина можно найти в публикации [1]. Нормализованный индекс гемолиза (англ. сокр. NIH) и модифицированный индекс гемолиза (англ. сокр. MIH) рассчитывали на основе методов, описанных в том же источнике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение касательного напряжения на стенках насосов

Для оценки распределения КН были разделены на три уровня в зависимости от предполагаемого воздействия на клетки крови: 1) КН < 10 Па, что рассматривается как физиологическое напряжение сдвига; 2) КН от 10 до 100 Па, что может привести к образованию высокомолекулярных соединений, разрушению VWF (фактора Виллебранда) и активации тромбоцитов; 3) КН > 100 Па, что представляет собой нефизиологическое напряжение сдвига, которое вызывает повреждение компонентов крови. Пример распределения КН в насосах показан на рис. 4 и 5.

Высокие значения КН наблюдались либо на выходных кромках лопаток РК, либо в зазорах на поверхности корпуса. В модифицированной модели отток крови проходил более интенсивно, что показывает низкое значение КН на входе. При этом КН больше на кромках лопаток. Существенное различие наблюдалось в верхнем и нижнем зазорах. КН оригинальной модели имеет более выраженные красные зоны КН при входе в зазор. Разницу можно наблюдать как при стандартных условиях ОЛЖ (100 мм рт. ст., 5 л/мин), так и в условиях ЭКМО (350 мм рт. ст., 5 л/мин).

Большая часть крови в насосах подверглась воздействию КН менее 10 Па при режиме ОЛЖ. Разница заметнее на распределении зон до 100 Па и более. Модифицированный РК снижает нагрузку на зазоры и вращается с меньшей скоростью, что снижает уровень КН свыше 100 Па (рис. 6, а). Как и предполагалось, картина в режиме ЭКМО изменится в процентном распределении для обеих моделей по сравнению с режимом ОЛЖ. Существенно увеличилась суммарная площадь зоны КН высокого значения, но количественная разница площадей отдельных зон сохраняется (рис. 6, б).

Среднее время экспозиции модифицированной и оригинальной конструкции в условиях ЭКМО (давление 350 мм рт. ст. и расход 5 л/мин) составило 0,22

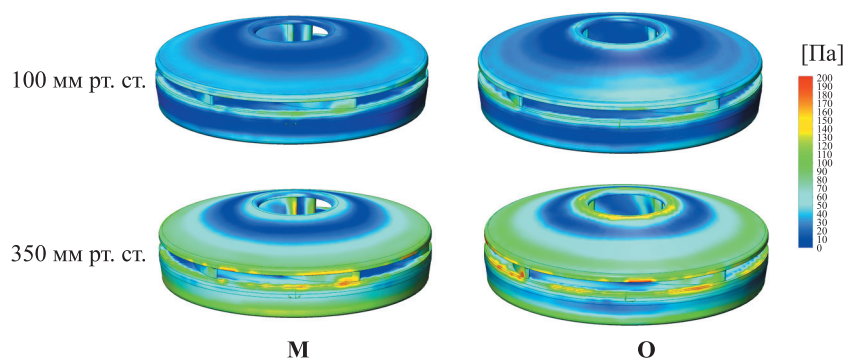


Рис. 4. Изменение КН на поверхности ротора в модифицированной (М) и оригинальной (О) конструкции

Fig. 4. Variation of tangential stress (TS) on the rotor surface for the modified (M) and original (O) impeller designs

и 0,26 с соответственно, в условиях эксплуатации (давление 100 мм рт. ст. и расход 5 л/мин) – 0,24 и 0,31 с.

При давлении в условиях ЭКМО количество траекторий с рециркуляцией было меньше, чем в условиях ОЛЖ, ввиду чего среднее значение времени траектории слегка понизилось, несмотря на одинаковый расход. Учитывая, что насосы имели почти сопоставимые объемы заполнения, полезная модель обеспечивает лучшую промывку.

Анализ математического и экспериментального гемолиза

Модель с модифицированным РК генерирует относительно меньший потенциальный ИГ по срав-

нению с оригинальным РК RotaFlow: $1,21 \times 10^{-4}$ против $1,77 \times 10^{-4}$ в условиях гидравлической точки с давлением 100 мм рт. ст. и расходом 5 л/мин, а для гидравлической точки с давлением 350 мм рт. ст. и расходом 5 л/мин – $7,93 \times 10^{-4}$ против $8,35 \times 10^{-4}$ соответственно.

Эти рассчитанные уровни ИГ согласуются с экспериментально измеренными значениями ННН и МНН. Значение ННН, генерируемое разработанной моделью, составило 0,00084 г/100 л против 0,00093 г/100 л в условиях гидравлической точки с давлением 100 мм рт. ст. и расходом 5 л/мин. В условиях гидравлической точки с давлением 350 мм рт. ст. и расходом 5 л/мин ННН составил 0,00254 г/100 л

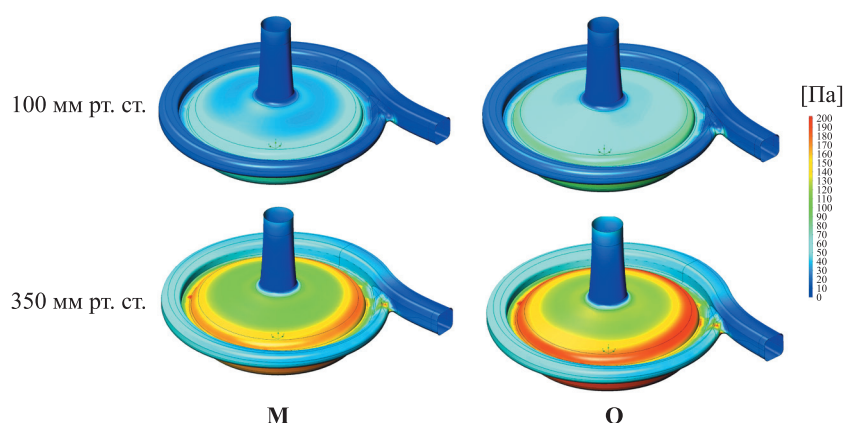


Рис. 5. Изменение КН в модифицированной (М) и оригинальной (О) конструкции на поверхности корпуса

Fig. 5. Variation of tangential stress (TS) on the surface of the hull for the modified (M) and original (O) impeller designs

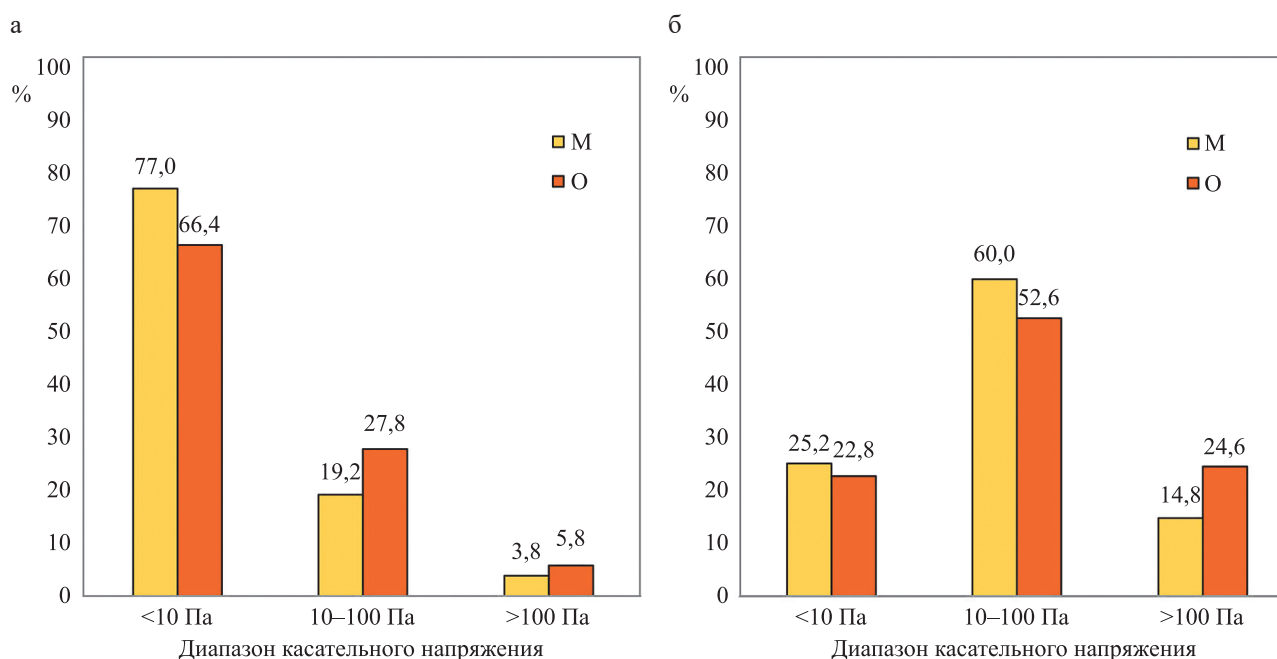


Рис. 6. Процент распределения площади КН по трем диапазонам для режима ОЛЖ (а) и режима ЭКМО (б)

Fig. 6. Percentage distribution of tangential stress (TS) zones across three ranges in LVB mode (a) and ECMO mode (б)

Таблица

Параметры гемолиза моделей с оригинальным (О) и модифицированным (М) ротором
Hemolysis parameters of models with original (O) and modified (M) rotors

Условия эксплуатации	Давление 100 мм рт. ст., расход 5 л/мин		Давление 350 мм рт. ст., расход 5 л/мин	
	О	М	О	М
Скорость вращения РК, об/мин	2155	2080	3560	3475
Максимальное КН, Па	250	238	504	462
Среднее КН, Па	38	31	78	66
Среднее время экспозиции, с	0,31	0,24	0,26	0,22
Модель прироста ИГ [15], $\times 10^{-4}$	9,46	4,47	46,84	27,45
Модель прироста ИГ [16], $\times 10^{-4}$	10,00	5,47	36,53	23,00
Модель ИГ [18], по коэф. [15], $\times 10^{-3}$	3,41	2,20	20,15	14,02
Модель ИГ [18] по коэф. [16], $\times 10^{-3}$	3,48	2,45	15,05	11,10
НИН, г/100 л	0,00093	0,00084	0,00276	0,00254
МИН	0,1845	0,1677	0,5535	0,532

против 0,00276 г/100 л соответственно. Параметры обеих моделей показаны в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика ИГ разработанного ЦН с новым РК, работающего в клинически значимых условиях эксплуатации для поддержки ЭКМО, показывает себя отлично. Были оценены характеристики напряжений на стенке, вызванные устройством, и гемолиз. Среденные значения КН по площади, рассчитанные с помощью вычислительных программ, для модифицированной модели были относительно меньше, чем для оригинальной воссозданной модели RotaFlow при тех же условиях эксплуатации. Это можно объяснить уникальной конструкцией РК, которая требует меньшей скорости вращения для достижения требуемых условий эксплуатации. В соответствии с оценкой напряжения сдвига уровень ИГ, создаваемый полезной моделью, был ниже по сравнению с насосом RotaFlow. Численно рассчитанный ИГ зависит как от времени экспозиции, так и от КН. Оба насоса имеют практически одинаковый объем заполнения, а время экспозиции у полезной модели показывает лучшую промываемость в одинаковых условиях эксплуатации. Поэтому предполагается, что конструктивное исполнение модели М с более низким КН должно снизить уровень гемолиза. Это предположение, рассчитанное по методам оценки ИГ [18, 19], было подтверждено экспериментально измеренными значениями НИН и МИН для двух насосов.

Проведенные расчеты и испытания двух образцов ЦН показали возможность небольшого улучшения гидродинамики без применения полной перестройки центробежного насоса. Это означает, что с данной модификацией можно снизить на 70–100 об/мин вращение ротора, что увеличит гидравлический КПД на 3–5%. Как следствие вращение шести лопаток лучше вымывает поток из центральной осевой зоны, что

также проявляется в сниженном времени экспозиции. Снижение времени экспозиции уменьшает длительность воздействия на форменные элементы крови при прохождении через полость насоса.

С учетом полученных данных были сделаны предварительные выводы о качестве проектирования. Стоит отметить, что при увеличении оборотов рабочего колеса увеличивается площадь зоны воздействия эритроцитов свыше 150 паскалей. На примере режима ЭКМО зоны достигают 50% их общей площади, что непременно усиливает гемолиз. Тем не менее распределение КН в модифицированной модели стало более оптимальным.

Максимальная площадь исследуемых зон и КН достигалась на входе в зазоры между РК и корпусом (рис. 5), в которых эритроциты приобретают максимальную скорость, плотность потока и подвергаются сильной турбулентности при активном взаимодействии со стенками насоса. Наибольшее значение КН наблюдалось в этих зонах и составило 504 и 462 Па в режиме ЭКМО.

Полученное значение гемолиза в экспериментах можно оценить как завышенное, так как эксперименты проводились на фотополимерных конструкциях, у которых высокая шероховатость поверхности внесла значительный вклад в исследование. Но рассматривать следует динамику изменения параметров гемолиза, которая на этапе предварительного исследования удовлетворяет актуальности проведенной модернизации. Модифицированный ЦН показал неплохие и ожидаемые результаты. Результаты лабораторных экспериментов коррелируют с расчетными данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компьютерный анализ CFD в системах автоматизированного проектирования становится основным инструментом для исследования множества разра-

боток медицинских устройств МПК. Однако этот инструмент имеет свои ограничения. Расчетные диапазоны сдвигового напряжения в насосах полезны для предварительной оценки и являются ценными индикаторами потенциальной вероятности гемолиза. Вывод о гемолизе на основе CFD должен также учитывать время экспозиции форменных элементов крови при текущем уровне сдвигового напряжения.

В условиях проектирования насосов для ЭКМО важным фактором становится травма крови и небольшой объем заполнения, особенно в условиях педиатрии. Проточный тракт проектируется с плавными переходами, максимально эффективной крыльчаткой, которая должна работать при минимальном скоростном режиме и относительно низком для центробежных систем расходе. В таких условиях трудно добиться высокого КПД таких систем. Но также нерационально использовать насосы на всем промежутке их РНХ. При больших отклонениях от рабочей точки происходит снижение гидравлического КПД и режима течения.

Заявляемое изобретение представляет собой новое техническое решение, относящееся к классу имплантируемых технических средств, используемых для перекачивания крови, и являющееся промышленно применимым, поскольку предлагаемые детали насоса имеют конструкции, разработанные с учетом литья в формы и несложные процессы сборки и склейки.

Можно сделать вывод, что переход к устройству с тремя длинными и тремя короткими лопастями имеет положительные стороны. Но при этом создание линейки насосов, которые смогут перекрыть диапазон расхода и давления для разных пациентов, остается более актуальным.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Itkin GP, Bychnev AS, Kuleshov AP et al. Haemodynamic evaluation of the new pulsatile-flow generation method *in vitro*. *The International Journal of Artificial Organs*. 2020; 43 (6): 157–164.
2. Roberts N, Chandrasekaran U, Das S et al. Hemolysis associated with Impella heart pump positioning: *In vitro* hemolysis testing and computational fluid dynamics modeling. *Int J Artif Organs*. 2020. Mar 4; 391398820909843. doi: 10.1177/0391398820909843.
3. Kilic A, Nolan TD, Li T et al. Early *in vivo* experience with the pediatric Jarvik 2000 heart. *ASAIO J*. 2007; 53 (3): 374–378. doi: 10.1097/MAT.0b013e318038fc1f.
4. Schmid C, Tjan T, Etz C et al. The excor device – revival of an old system with excellent results. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 54 (6): 393–399. doi: 10.1055/s-2006-924268.
5. Liu GM, Jin DH, Jiang XH et al. Numerical and *In Vitro* Experimental Investigation of the Hemolytic Performance at the Off-Design Point of an Axial Ventricular Assist Pump. *ASAIO J*. 2016; 62 (6): 657–665. doi: 10.1097/MAT.0000000000000429.
6. Hastings SM, Ku DN, Wagoner S et al. Sources of circuit thrombosis in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2017; 63: 86–92.
7. Li P, Mei X, Ge W et al. A comprehensive comparison of the *in vitro* hemocompatibility of extracorporeal centrifugal blood pumps. *Front Physiol*. 2023. May 9; 14: 1136545. doi: 10.3389/fphys.2023.1136545.
8. Zhongjun WU. US20240198080A1/ Improved centrifugal blood pump. 2024.
9. Кулешов АП, Иткин ГП, Бучнев АС, Дробышев АА. Математическая оценка гемолиза канального центробежного насоса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (3): 79–85. Kuleshov AP, Itkin GP, Buchnev AS, Drobyshv AA. Mathematical evaluation of hemolysis in a channel centrifugal blood pump. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (3): 79–85. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-79-85>.
10. Sarfare S, Ali MS, Palazzolo A, Rodefeld M, Conover T, Figliola R et al. Computational Fluid Dynamics Turbulence Model and Experimental Study for a Fontan Cavo-pulmonary Assist Device. *J Biomech Eng*. 2023 Nov 1; 145 (11): 111008. doi: 10.1115/1.4063088.
11. Ломакин АА. Центробежные и осевые насосы. 2-е изд. перераб. и доп. М.–Л.: Машиностроение, 1966; 364. Lomakin AA. Tsentrobezhnye i osevye nasosy. 2-e izd. pererab. i dop. М.–Л.: Mashinostroenie, 1966; 364.
12. Gross-Hardt S, Hesselmann F, Arens J et al. Low-flow assessment of current ECMO/ECCO2R rotary blood pumps and the potential effect on hemocompatibility. *CritCare*. 2019; 23: 348.
13. Fiusco F, Broman LM, Prahl Wittberg L. Blood Pumps for Extracorporeal Membrane Oxygenation: Platelet Activation During Different Operating Conditions. *ASAIO J*. 2022; 68 (1): 79–86. doi: 10.1097/MAT.0000000000001493.
14. Giersiepen M, Wurzingler LJ, Opitz R, Reul H. Estimation of shear-related blood damage in heart valve prostheses – *in vitro* comparison of 25 aortic valves. *Int J Artif Organs*. 1990; 13: 300–306.
15. Thamsen B, Blümel B, Schaller J et al. Numerical analysis of blood damage potential of the HeartMate II and HeartWare HVAD rotary blood pumps. *Artificial Organs*. 2015; 39 (8): 651–659.
16. Heuser G, Opitz R. A Couette viscometer for short time shearing of blood. *Biorheology*. 1980; 17: 17–24.
17. Leverett L et al. Red Blood Cell Damage by Shear Stress. *Biophysical Journal*. 1972; 3 (12): 257–273.
18. Fang P, Du J, Yu S. Effect of the Center Post Establishment and Its Design Variations on the Performance of a Centrifugal Rotary Blood Pump. *Cardiovasc Eng Technol*. 2020; 11 (4): 337–349. doi: 10.1007/s13239-020-00464-0.

Статья поступила в редакцию 23.06.2025 г.

The article was submitted to the journal on 23.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-125-133

ОПТИМИЗАЦИЯ РОТОРА ЦЕНТРОБЕЖНОГО НАСОСА ROTAFLW

А.П. Кулешов, Н.В. Грудинин, А.С. Бучнев

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

В процессе разработки отечественного аналога была выполнена модернизация рабочего колеса насоса RotaFlow (Maquet, Германия). Работа проводилась в рамках исследования условий эксплуатации центробежного насоса в терапии с использованием ЭКМО. Предложен новый дизайн крыльчатки ротора, который включает два типа лопастей – основные удлиненные, обеспечивающие значительную долю создаваемого напора, и укороченные дополнительные лопасти. В работе была создана трехмерная компьютерная модель центробежного насоса RotaFlow (Maquet, Германия) с обновленным рабочим колесом, выполненным в соответствии с предложенными изменениями. Кроме того, проведено сравнение разработанной крыльчатки с оригинальной крыльчаткой насоса для определения эффективности модернизации. Произведены расчеты параметров потока жидкости, таких как турбулентность и скорость течения жидкости в диапазоне режима насоса (расход от 1 до 5 л/мин, перепад давления 350 мм рт. ст.). Комбинация лопастей демонстрирует более оптимальную характеристику потока, чем оригинальная конструкция в условиях математических испытаний.

Ключевые слова: 3-мерная компьютерная модель, центробежный насос, турбулентность, рабочее колесо.

OPTIMIZATION OF IMPELLER DESIGN IN THE ROTAFLW CENTRIFUGAL PUMP

A.P. Kuleshov, N.V. Grudin, A.S. Buchnev

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

As part of the development of a domestic counterpart, the impeller of the RotaFlow centrifugal pump (Maquet, Germany) was modernized within the framework of research into the operating conditions of centrifugal pumps used in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy. A novel rotor impeller design was proposed, featuring two types of blades: the primary elongated blades responsible for generating most of the pressure, and secondary shortened auxiliary blades. A three-dimensional computational model of the RotaFlow pump was created incorporating the redesigned impeller. To evaluate the effectiveness of the modernization, the new design was compared to the original Maquet impeller. Computational simulations were conducted to analyze key fluid dynamics parameters, such as turbulence intensity and flow velocity, within the typical operating range of the pump (flow rates from 1 to 5 L/min at a pressure drop of 350 mmHg). Mathematical modeling demonstrated that the new blade configuration yields improved flow characteristics compared to the original design.

Keywords: 3-dimensional computer model, centrifugal pump, turbulence, impeller.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что насосы для ЭКМО рассчитаны на определенное значение расхода и давления, их часто используют в широком диапазоне параметров гемодинамики. Насосы ЭКМО часто используются

в условиях, требующих от них создания высокого давления – 300–400 мм рт. ст. – для преодоления сопротивления мембраны оксигенатора и создания в данных условиях требуемого организму пациента расхода до 5 л/мин [1]. Центробежные насосы

Для корреспонденции: Кулешов Аркадий Павлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (915) 292-47-98. E-mail: ilovemylene@yandex.ru

Corresponding author: Arkady Kuleshov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (915) 292-47-98. E-mail: ilovemylene@yandex.ru

создают преимущественно компактными с габаритами рабочего колеса не более 50 мм, как, например, RotaFlow (Maquet, Германия) [2], CentriMag (США) [3] или Deltastream Medos (Германия) [4]. Снижение габаритов РК неизбежно приводит к увеличению скорости вращения, а также к увеличению шага изменения скорости при регулировке параметров гемодинамики. Эмпирически КПД при уменьшении диаметра рабочего колеса в 2 раза снижается на 5–10 процентных пунктов [5]. Это объясняется изменением соотношения площади поверхности к объему и снижением относительных гидравлических потерь. При этом малогабаритные насосы часто применяют в режимах ЭКМО при минимальном расходе, в то время как насос рассчитан на применение в рабочей точке, с гораздо большим значением. Это также снижает эффективность насоса и повышает турбулентные и застойные зоны в нем ввиду увеличения времени экспозиции. В данных условиях насос выходит из своего рассчитанного диапазона применения, тем самым снижая свою эффективность. Одновременное увеличение времени экспозиции при высоких оборотах способствует травме крови [6]. Образование зон касательного напряжения и увеличение времени экспозиции крови резко повышают уровень гемолиза. Одновременно с этим широко признано, что тромбогенный потенциал систем ЭКМО также обусловлен механическим воздействием, который способствует инициированию биохимических каскадов. *In vivo* характеристика тромбообразования изучалась группой Гастингс et al. [7], которая оценивала тромбогенность путем анализа различных компонентов контура ЭКМО, где было обнаружено, что центробежный насос, трубки и соединители являются основными факторами образования тромбов. Сегодня существует метод оценки насоса не только в валидированном режиме для ОЛЖ, описанном в различных статьях [8–10], но также режим испытания насоса в условиях ЭКМО [11]. Часто насосы применяют универсальным образом, но устройство с хорошими характеристиками потока при ОЛЖ могут иметь не самые лучшие характеристики при ЭКМО.

Правильным решением является создание линейки насосов, которые имеют эффективные диапазоны расхода и давления для индивидуальных режимов применения и для использования разных оксигенаторов с разным сопротивлением. Примером данного подхода является линейка имплантируемых систем Jarvis [12]. К сожалению, данный подход является крайне дорогостоящим, и насосы продолжают применяться как универсальный компонент для любого режима работы ЭКМО. Одним из вариантов улучшения существующих систем является оптимизация или переработка крыльчатки насоса. Улучшение должно приводить к снижению скорости вращения РК при сохранении давления и расхода или же к улучшению

течения жидкости в насосе со снижением времени экспозиции. В данном исследовании показан метод оптимизации крыльчатки насоса RotaFlow, который приводит к снижению гемолиза насоса за счет снижения скорости вращения импеллера, что может улучшить работу насоса при высоких нагрузках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Следующее описание предназначено для получения представления о способе модернизации рабочего колеса (РК) насоса RotaFlow. Начальным этапом работы было сканирование деталей насоса для воссоздания 3D-модели насоса. Сканирование производилось с помощью 3D-сканера 3DMakerpro Seal (Китай). В результате по образам полученного сканирования с точностью 0,01 мм прорисовывались эскизы насоса и 3-мерные конструкции, образующие каждую деталь в отдельности. Финальная сборка редактировалась в графическом модуле Solidworks PhotoView 360, в котором загружались материалы и текстуры. Итоговый вариант насоса показан на рис. 1.

РК включает в себя ротор, который разделяется на две части: колпак и крыльчатку. В свою очередь крыльчатка представляет собой разработанный набор лопастей, непосредственно созданный для генерации напора. Лопасти РК сконструированы таким образом, чтобы минимизировать напряжение сдвига, оказываемое на кровь, проходящую через насос. Настоящая модель имеет в своем составе комбинацию из сопряжения двух типов лопастей, обозначаемых далее как основная удлиненная лопасть и дополнительная укороченная. Вариант преобразования оригинальной крыльчатки в оптимизированную показан на рис. 2.

Комбинация лопастей использует одинаковое количество одной и другой лопасти в роторе по три с равномерным распределением на колпаке для поддержания секторальной симметрии. При этом основная



Рис. 1. Воссозданная 3D-модель насоса RotaFlow (Maquet)

Fig. 1. Reconstructed 3D model of the RotaFlow pump (Maquet, Germany)

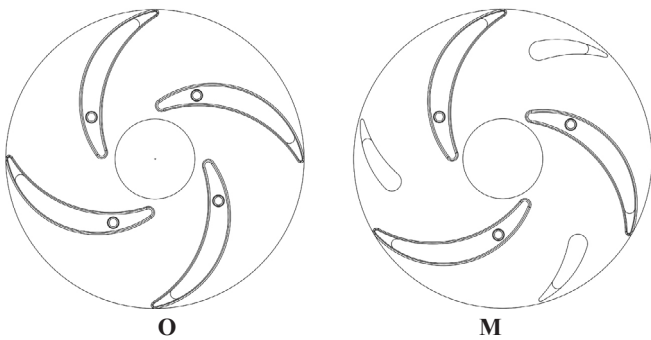


Рис. 2. Профили крыльчатки оригинального (О) и модифицированного (М) исполнения

Fig. 2. Impeller blade profiles of the original (O) and modified (M) RotaFlow pump designs

лопасть на 50° отстает от следующей за ней по часовому направлению дополнительной лопасти. В частности, дополнительная лопасть является урезанной версией основной лопасти, имеющей $\frac{1}{3}$ длины от нее.

Лопастей дополнительно имеют обтекаемый профиль, рассчитанный по упрощенной методике построения, в которой лопасти построены по дуге окружности. Профиль лопастей оптимизирован с помощью компьютерного моделирования гидродинамики, для уменьшения напряжения сдвига, приложенного к крови, протекающей через устройство.

Метод создания крыльчатки иллюстрирован рис. 3, на котором изображен общий чертеж построения лопасти, где показан профиль срединной дуги лопасти.

Построение ведется следующим образом. Проводятся окружности начала 1 и конца лопасти 2 с диаметрами D_1 и D_2 . На окружности конца лопасти выбираем точку А, которую соединяем с центром окружности О. От радиуса ОА откладываем угол, равный сумме углов наклона лопасти на входе β_1 и выходе β_2 . Под этим углом проведем радиус ОВ окружности начала лопасти. Пересечением отрезка ОВ и окружности (1) является точка С. Через точки А и С проводим луч до пересечения с окружностью диаметра входа колеса в точке D. Точка D является точкой начала лопасти, а точка А ее концом. Далее из точки А проводим луч под углом β_2 к АО, который откладываем влево от ОА. Из середины Е линии AD восстанавливаем перпендикуляр до пересечения его с лучом из точки А в точке О1. Точка О1 является центром, а отрезки АО1 и ЕО1 являются равными радиусу дуги лопасти R_L . Из точки О проводим дугу, образующую среднюю линию профиля лопасти. Дуга АД условно является мерой длины лопасти. В граничных условиях окружность начала лопасти и конца лопасти совпадают с диаметром входа ротора 3 и диаметром ротора 4. Радиус лопаток колеса в таком случае может быть определен по формуле:

$$R_L = \frac{\left(\frac{D_2}{2}\right)^2 - \left(\frac{D_1}{2}\right)^2}{D_2 \cdot \cos \beta_2 - D_1 \cdot \cos \beta_1}$$

Построение профиля внутренней и внешней стенок основной лопасти выполнено также в соответствии с методом построения с корректировкой параметров для придания толщины (рис. 3, б). В данном случае показан пример построения срединной дуги лопасти с углами входа β_1 и выхода β_2 для образца модифицированной модели равными 33° и 22° соответственно. Угол входа β_1 и выхода β_2 может варьироваться в пределах от 10 до 60 градусов, в зависимости от гидродинамических расчетов для разработки устройства с конкретными условиями эксплуатации.

Построение дополнительной лопасти происходит по такому же методу, как и построение основной лопасти, с тем отличием, что длина дуги этой лопасти составляет $\frac{1}{3}$ от дуги основной лопасти. В данном случае оптимальная модель была получена из нескольких вариантов исполнения и показала себя лучше вариантов с параметрами соотношения длин короткой и длинной лопастей $\frac{1}{4}$ и $\frac{1}{2}$.

Каждая из лопастей имеет утолщение в средней части изгиба с максимальным значением не более 4 мм, которая приблизительно в 1,5–2 раза превышает толщину на выходной кромке.

Анализ компьютерной гидродинамики (CFD)

Геометрия двух насосов, полученная путем измерения реальных компонентов устройства, была

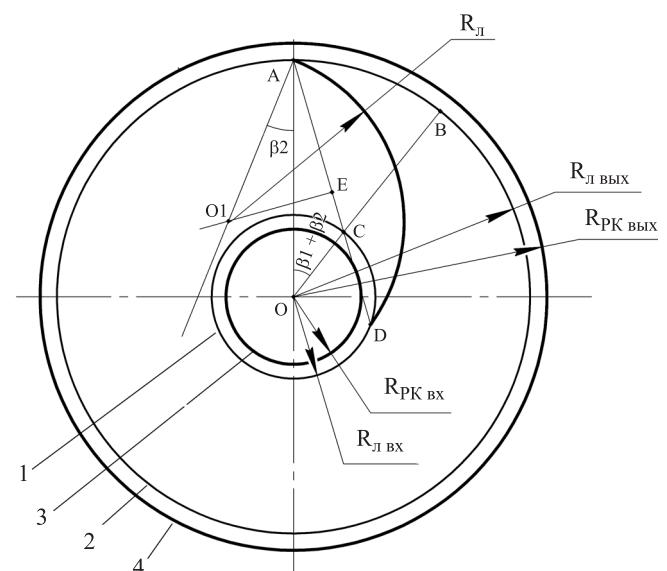


Рис. 3. Построение основной лопасти модифицированной крыльчатки

Fig. 3. Structural design of the main blade in the modified RotaFlow pump impeller

преобразована в CAD-формат для экспорта в системы автоматизированного проектирования. Численное моделирование потока внутри трех насосов было проведено с использованием коммерческого пакета CFD (Fluent 14.2, ANSYS, Inc, Canonsburg, Пенсильвания). Для расчета расхода использовалась как структурированная, так и неструктурированная сетка. Подробности процедуры создания сетки можно найти в публикациях [13]. Распределение течения в насосах было получено путем численного решения уравнений, определяющих течение жидкости, с использованием коммерческого CFD-решателя FLUENT 14.2 на основе неструктурированной сетки конечного объема (ANSYS Inc., Канонсбург, Пенсильвания). На входе и выходе насоса были заданы граничные условия нулевого давления и высокого давления, которое способен преодолеть насос при заданной скорости вращения, соответственно. Стенки насосов считались жесткими с заданной шероховатостью 5 мкм, что соответствует качеству поверхности, произведенной методом литья под давлением. Кровь рассматривалась как несжимаемая ньютоновская жидкость с плотностью 1060 кг/м^3 и вязкостью $0,003763 \text{ Па}\cdot\text{с}$ [14]. Для решения всех уравнений, определяющих движение жидкости, была использована k-ε-модель. Соответствующие скорости вращения насосов были установлены на уровне 2000, 2500, 3000, 3500 об/мин. Сходимость результатов 10^{-4} . Диапазон скорости вращения РК как на модели, так и в макетном образце устанавливался в пределах от 1100 до 3500 об/мин. В исследовании на модели была использована сетка с минимальным размером элементов (тетраэдра) в 50 мкм. Данный размер позволяет провести расчеты с меньшими затратами времени и программных ресурсов.

Моделирование течения потока и РНХ

Проведена оценка расходно-напорной характеристики двух вариантов исполнения крыльчатки – оригинальной и модифицированной. Был использован метод замороженного ротора (англ. Frozen rotor). Давление на входе устанавливалось равным 1 мм ртутного столба, давление на выходе регулировалось для достижения расхода в диапазоне от 1 до 5 л/мин. При этом на входе насоса устанавливались минимальные параметры турбулентности: интенсивность 1% и масштаб 0,1 мм.

Моделирование и анализ течения потока в режиме ЭКМО производились в несколько измененных условиях. По полученным данным расходно-напорных характеристик выбирались точки двух насосов, в которых давление составляло 350 мм ртутного столба, расход составлял 1, 3 и 5 л/мин. При этом на входе насоса были повышены начальная интенсивность и масштаб турбулентности в два раза, которые теперь составили следующие значения. В данных условиях

были оценены картина течения и параметры турбулентности, такие как интенсивность турбулентности, масштаб турбулентности в различных зонах насоса, а также в горизонтальном сечении ротора. Были проведены аналитические сравнения картин турбулентности обеих моделей.

Численная оценка турбулентности проведена с помощью расчета числа Рейнольдса (Re). Максимальные скоростные значения потока находятся на выходе из каналов РК, а более низкие значения – в области входного и выходного тракта насоса. Число Рейнольдса было оценено для проточной области с использованием программных данных и формулы:

$$\text{Re}_{\text{imp}} = \frac{2r^2\omega}{\nu},$$
$$\nu = \eta/\rho,$$

где динамическая вязкость $\eta = 0,0035 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$; плотность крови $\rho = 1050 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$; ω – допустимые максимальные обороты РК; r – радиус РК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гидродинамические характеристики

Оценка CFD-моделей проводилась путем сравнения численного прогноза напора оригинальной конструкции РК и разработанной. Зависимости давления от расхода показаны на рис. 4.

На графиках сплошные линии представляют данные ротора с четырьмя лопастями до модификации, прерывистые линии представляют моделируемые данные модели с тремя длинными и тремя укороченными лопастями. Цвет соответствует заданной скорости вращения насосов. Наблюдается увеличение напора при оптимизации РК.

Распределение турбулентности и течения жидкости

На рис. 5 представлены движения потоков жидкости в поперечном осевом сечении улитки при выходе из канала РК. Свойством потока в сечении, перпендикулярном радиальному потоку, является симметричный вихрь в выходном сечении, заполняющий всю площадь. Цветом обозначены уровни масштаба турбулентности и интенсивности турбулентности при потоках 1, 3 и 5 л/мин. На рис. 6 представлены векторы скорости движения в продольном сечении.

Сводная табл. 1 численных изменений структуры потока показывает динамику улучшения течения крови. Рассмотрены основные параметры турбулентного потока, такие как масштаб, интенсивность и время экспозиции. Численная оценка турбулентности также проведена с помощью расчета числа Рейнольдса (Re). Максимальные скоростные значения потока находятся на выходе из каналов РК, а более низкие значения в области входного и выходного тракта насоса.

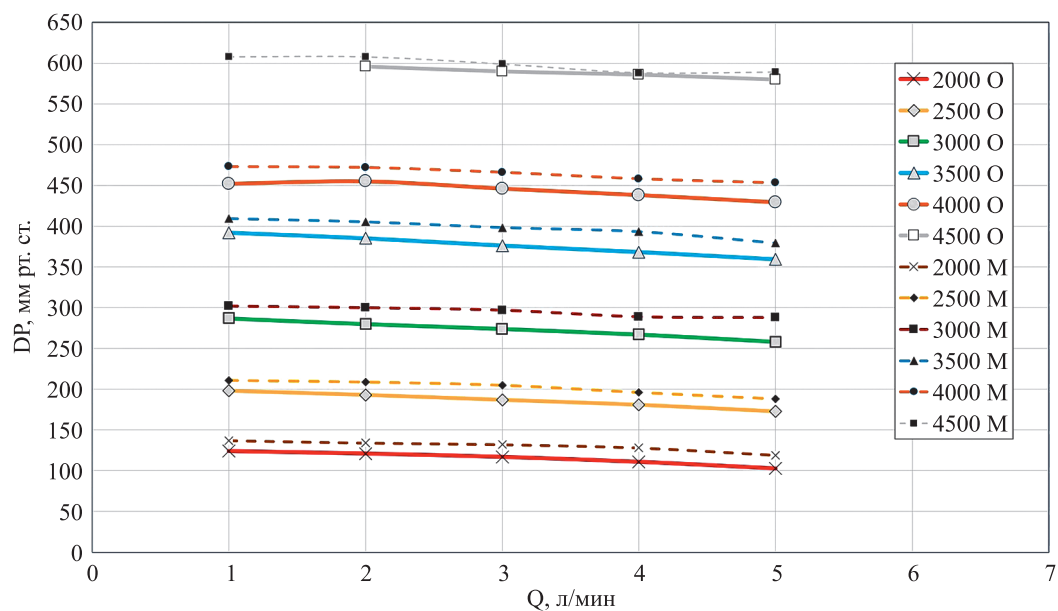


Рис. 4. Измерение РНХ насоса RotaFlow. Сплошные линии – оригинальный ротор, прерывистые линии – модифицированный ротор

Fig. 4. Measurement of the Rotaflow pump's head-capacity curve (HCC). Solid lines represent the original rotor, dashed lines correspond to the modified rotor

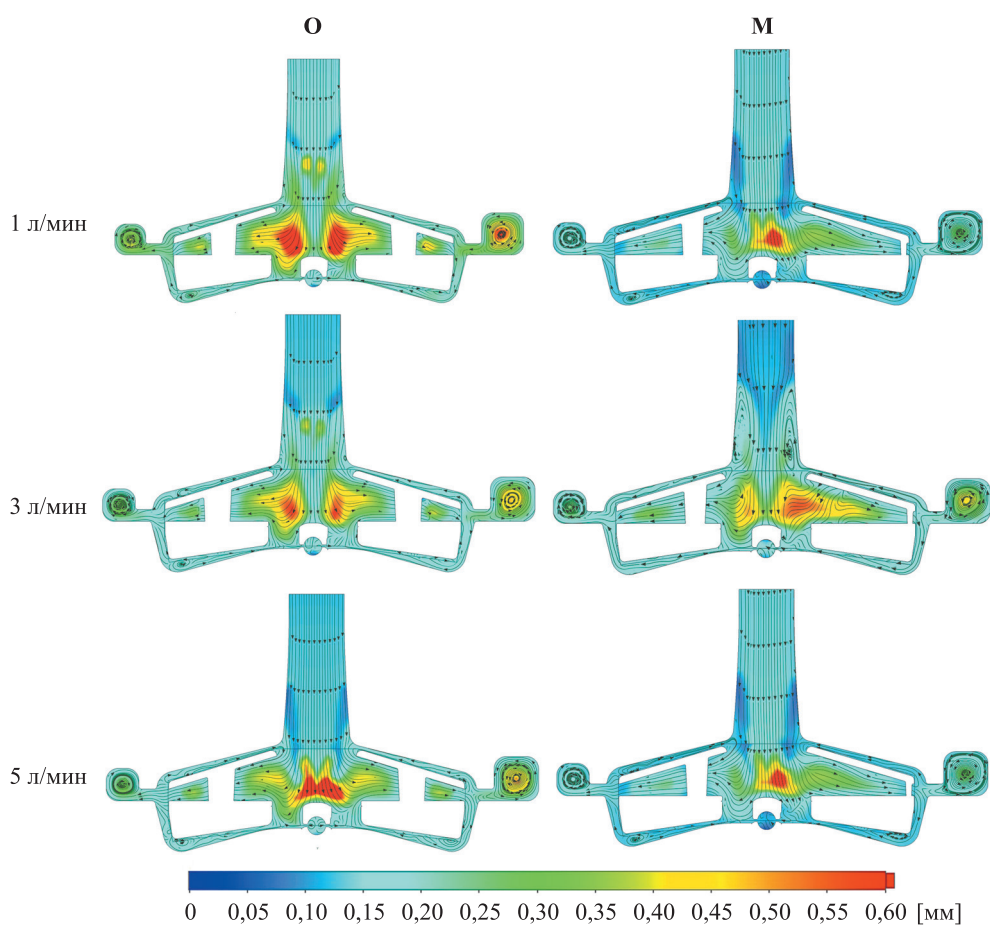


Рис. 5. Распределение турбулентных зон интенсивности в поперечном сечении насоса с крыльчаткой оригинального (О) и модифицированного (М) исполнения

Fig. 5. Distribution of turbulence intensity in a cross-sectional view of the pump, comparing the original (O) and modified (M) impeller designs

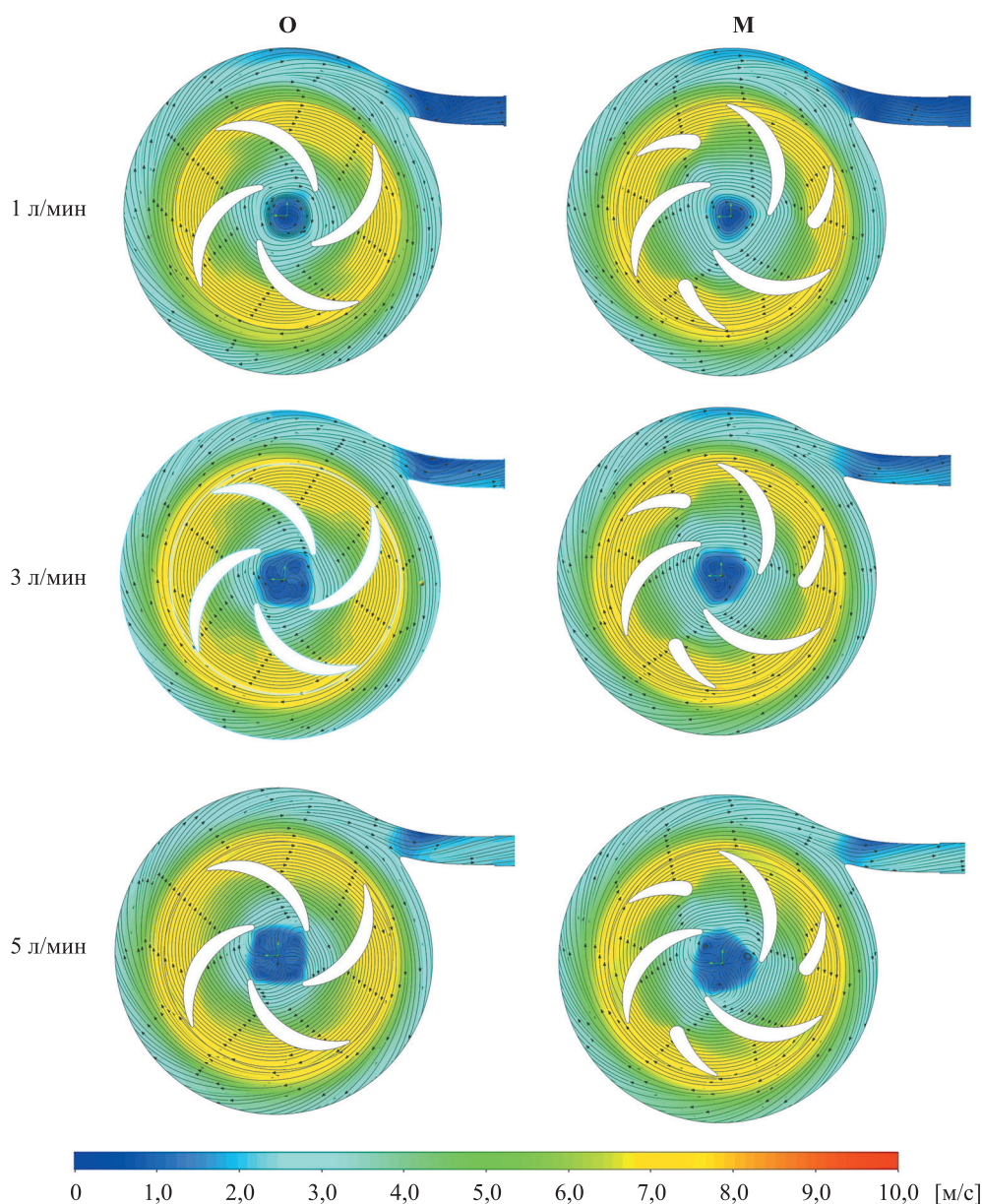


Рис. 6. Распределение скоростей потока в продольном сечении насоса с крыльчаткой оригинального (О) и модифицированного (М) исполнения. Выделены активные зоны турбулентности и застойных зон

Fig. 6. Distribution of flow velocities in the longitudinal section of the pump with the original (O) and modified (M) impeller designs. Zones of active turbulence and flow stagnation are highlighted

Таблица 1

Параметры потока насоса с крыльчаткой оригинального и модифицированного исполнения

Flow parameters of the pump with the original and modified impeller designs

Параметры потока	Давление 350 мм рт. ст., расход 1 л/мин		Давление 350 мм рт. ст., расход 3 л/мин		Давление 350 мм рт. ст., расход 5 л/мин	
Модель	Оригинал	Модификация	Оригинал	Модификация	Оригинал	Модификация
Скорость вращения РК, об/мин	3470	3375	3535	3445	3595	3505
Масштаб турбулентности, мм (ср./макс.)	0,37/0,70	0,44 / 0,68	0,33 / 0,62	0,26 / 1,03	0,71 / 1,02	0,71 / 1,2
Интенсивность турбулентности, %	40 / 211	20 / 118	18 / 247	30 / 223	13 / 474	15 / 823
Время экспозиции, с (ср./макс.)	0,53 / 0,87	0,32 / 0,51	0,28 / 0,438	0,3 / 0,45	0,27 / 0,34	0,31 / 0,41
Максимальная скорость, м/с	3,5 / 9,0	3,4 / 8,9	3,6 / 9,3	3,6 / 9,0	3,4 / 9,2	3,5 / 9,1
Число Рейнольдса	25505	25034	26026	25322	26243	25531

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные расчеты и испытания двух образцов ЦН показали возможность небольшого улучшения гидродинамики без применения полной перестройки центробежного насоса. РНХ оптимизированного ротора также имеет пологие участки до расхода 5 л/мин, свойственные характеристикам ЦН, и при этом среднее давление при фиксированной скорости вращения увеличилось на 80–90 мм рт. ст. Это означает, что с данной модификацией можно снизить на 70–100 об/мин вращение ротора, что увеличит гидравлический КПД на 3–5%. Как следствие, вращение шести лопаток лучше вымывает поток из центральной осевой зоны, что также проявляется в сниженном времени экспозиции. Максимальная скорость прохождения частицы уменьшилась на 0,10–0,15 с.

Масштаб турбулентности претерпел изменение в сторону уменьшения размеров вихрей. При этом среднескоростные параметры скорости потока и визуального количества вихрей уменьшились умеренно, что в целом может внести небольшой вклад в снижение общей нагрузки на клетки крови.

Следует подчеркнуть важность сохранения плавности скоростного перехода поверхностей в проточной области для предотвращения возникновения турбулентного течения в модифицированном роторе центробежного насоса. Это можно наблюдать на рис. 5 и 6. Высокие значения числа Рейнольдса присущи обоим роторам, хотя имеют значения ниже в модифицированной модели на 500 пунктов. Картины распределения векторов скорости потока и параметров турбулентности указывают на наличие турбу-

лентности на выходе и в зоне соединения потоков, выходящих из каналов в область спирального отвода. Однако данные о распределении векторов скоростей потока в поперечном сечении насоса демонстрируют сбалансированное и равномерное течение в новой модели ротора, что способствует снижению падения энергии и уменьшению сдвиговых напряжений.

Также были выявлены явные различия между тремя картинками рециркуляции при разном расходе. У обеих моделей при снижении расхода наблюдается образование зон рециркуляции на сопряжении спирального отвода и выходного тракта, характерного острым краем, который называется языком. Эта область рециркуляции была заметно больше в оригинальной модели и связана с увеличением времени экспозиции. На высокой скорости вращения при снижении расхода у обоих вариантов в верхнем и нижнем зазорах между дном и ротором появились взаимно ориентированные вихри, так называемые вихри Тейлора–Куэтта (рис. 7).

Было обнаружено, что вихри на кончиках лопастей более выражены в режимах с использованием оригинального РК по сравнению с модифицированным благодаря более низкой скорости потока и скорости вращения крыльчатки.

Максимальное количество траекторий с увеличенным временем экспозиции характерно для низкого расхода, при котором частицы дольше оставались в спирали насоса. Траектории частиц, попавших в рециркуляционный поток в таком случае, составляют до 30 % общего потока частиц. Время прохождения траектории до выхода сильно завышается из-за

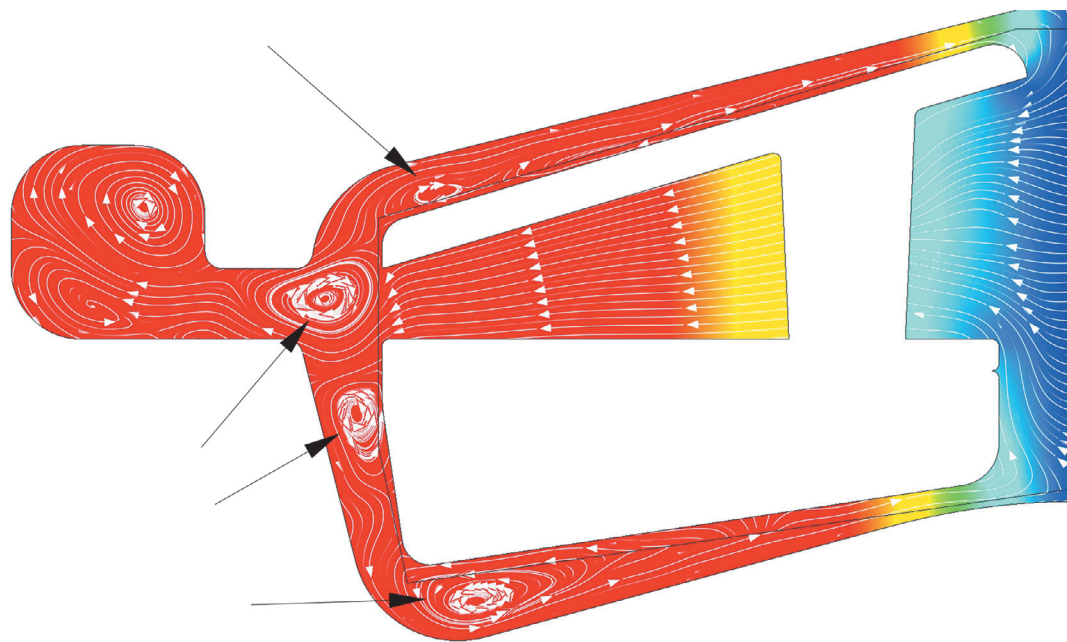


Рис. 7. Вихри Тейлора–Куэтта при расходе 1 л/мин

Fig. 7. Formation of Taylor–Couette vortices in the flow path of the pump at a flow rate of 1 L/min

попадания в вихревой поток Тейлора–Куэтта. Этот обратный поток вызвал обратное закручивающее движение во впускной трубе вблизи стенки трубопровода, изображенное на рис. 7. Чтобы подтвердить этот вывод, было проведено дополнительное моделирование с использованием как воды, так и ньютоновского анализа крови. Это явление наблюдалось для обеих жидкостей при скорости 1 л/мин, но также и при скорости 3 л/мин. Однако это явление не было замечено при моделировании насоса с расходом 5 л/мин.

Эффективность работы насосов является ключевым экономическим и технологическим показателем. Современные стандарты проектирования и эксплуатации требуют соблюдения минимальных показателей КПД для обеспечения энергоэффективности насосных систем. При номинальной нагрузке КПД не должен быть ниже 65%. Этот показатель в системах ЭКМО резко снижается ввиду стремления к миниатюризации систем.

Эмпирическое правило зависимости КПД от размеров насоса: для геометрически подобных насосов при увеличении диаметра рабочего колеса в 2 раза КПД повышается на 5–8 процентных пунктов [5]. Это объясняется изменением соотношения площади поверхности к объему и снижением относительных гидравлических потерь и поясняется формулой прироста КПД:

$$\Delta\eta \approx 6\% \cdot \log(D_1/D_2),$$

где D_1 и D_2 – диаметры ротора до и после изменения.

Увеличение расхода насоса также положительно сказывается на увеличении эффективности, что показывает соотношение:

$$\eta_{\max} \approx 0,8 + 0,0323 \cdot \log(Q),$$

где Q – расход [$\text{м}^3/\text{ч}$].

Эмпирическое правило для практического использования законов аффинности: при увеличении частоты вращения на 10% расход повышается на 10%, давление – на 21%, при снижении частоты вращения на 10% расход снижается на 10%, давление – на 19% [5]. Модифицированная конструкция ротора снизила частоту вращения РК, но за счет улучшения крыльчатки сохранила расход и напор. Модификации ротора привели к небольшому увеличению КПД системы, что отражено в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Законы аффинности применительно к центробежным насосам работают с точностью до 5% в диапазоне изменения частоты вращения $\pm 30\%$ от номинальной. В условиях проектирования насосов для ЭКМО важным фактором становится травма крови и небольшой объем заполнения, особенно в условиях педиатрии. Проточный тракт проектируется с

Таблица 2

Изменение КПД насоса при использовании исследуемых роторов

Comparison of pump efficiency using the original and modified rotor designs

Ротор	КПД, %	
	Оригинальный	Модификация
Расход 1 л/мин	47,7	48,3
Расход 3 л/мин	39,7	40,2
Расход 5 л/мин	14,0	15,2

плавными переходами, максимально эффективной крыльчаткой, которая должна работать при минимальном скоростном режиме и относительно низком для центробежных систем расходе. В таких условиях трудно добиться высокого КПД таких систем. Но также нерационально использовать насосы на всем промежутке их РНХ. При больших отклонениях от рабочей точки происходит снижение гидравлического КПД и режима течения.

Можно сделать вывод, что переход к устройству с тремя длинными и тремя короткими лопастями имеет положительные стороны. Но при этом создание линейки насосов, которые смогут перекрыть диапазон расхода и давления для разных пациентов, остается более актуальным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гомье СВ, Попцов ВН, Спирина ЕА. Экстракорпоральная мембранная оксигенация кардиохирургии и трансплантологии. М.: Триада, 2013; 272. Gautier SV, Poptsov VN, Spirina EA. Extracorporeal membrane oxygenation of cardiac surgery and transplantation. M.: Triada, 2013; 272.
2. Orime Y, Shiono M, Yagi S. Jostra Rota Flow RF-30 Pump System: A New Centrifugal Blood Pump for Cardiopulmonary Bypass. *Artificial Organs*. 2000; 24 (6): 437–441.
3. Nagaoka E et al. MedTech Mag-Lev, single-use, extracorporeal magnetically levitated centrifugal blood pump for mid-term circulatory support. *ASAIO J*. 2013. 59: 246–252.
4. Fleck T, Benk C, Klemm R et al. First serial *in vivo* results of mechanical circulatory support in children with a new diagonal pump. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013; 44 (5): 828–835. doi: 10.1093/ejcts/ezt427.
5. Карелин ВЯ, Минаев АВ. Насосы и насосные станции. М.: Стройиздат, 2016; 320. Karelin VYa, Minaev AV. Nasosy i nasosnye stantsii. M.: Stroyizdat, 2016; 320.
6. Liu GM, Jin DH, Jiang XH et al. Numerical and *In Vitro* Experimental Investigation of the Hemolytic Performance at the Off-Design Point of an Axial Ventricular

- Assist Pump. *ASAIO J.* 2016; 62 (6): 657–665. doi: 10.1097/MAT.0000000000000429.
7. *Hastings SM, Ku DN, Wagoner S et al.* Sources of circuit thrombosis in pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2017. 63: 86–92.
8. Бучнев АС, Кулешов АП, Есипова ОЮ, Дробышев АА, Грудинин НВ. Гемодинамическая оценка устройства генерации пульсирующего потока в системах обхода левого желудочка сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023. 25 (1): 106–112. *Buchnev AS, Kuleshov AP, Esipova OYu, Drobyshev AA, Grudin NV.* Hemodynamic evaluation of pulsatile-flow generating device in left ventricular assist devices. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (1): 106–112. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-106-112>.
9. *Itkin GP, Bychnev AS, Kuleshov AP et al.* Haemodynamic evaluation of the new pulsatile-flow generation method *in vitro*. *The International Journal of Artificial Organs.* 2020; 43 (6): 157–164.
10. *Roberts N, Chandrasekaran U, Das S et al.* Hemolysis associated with Impella heart pump positioning: *In vitro* hemolysis testing and computational fluid dynamics modeling. *Int J Artif Organs.* 2020. Mar 4: 391398820909843. doi: 10.1177/0391398820909843.
11. *Li P, Mei X, Ge W et al.* A comprehensive comparison of the *in vitro* hemocompatibility of extracorporeal centrifugal blood pumps. *Front Physiol.* 2023. May 9; 14: 1136545. doi: 10.3389/fphys.2023.1136545.
12. *Kilic A, Nolan TD, Li T et al.* Early *in vivo* experience with the pediatric Jarvik 2000 heart. *ASAIO J.* 2007; 53 (3): 374–378. doi: 10.1097/MAT.0b013e318038fc1f.
13. *Tanikawa C, Kamatani Y, Terao C et al.* Risk Loci Identified in a Genome-Wide Association Study of Urolithiasis in a Japanese Population. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30 (5): 855–864. doi: 10.1681/ASN.2018090942.
14. *Fiusco F, Broman LM, Prahl Wittberg L.* Blood Pumps for Extracorporeal Membrane Oxygenation: Platelet Activation During Different Operating Conditions. *ASAIO J.* 2022; 68 (1): 79–86. doi: 10.1097/MAT.0000000000001493.

Статья поступила в редакцию 5.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 5.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-134-145

БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

М.Ю. Шагидулин^{1, 2}, Н.А. Онищенко¹, А.И. Костышева², И.А. Лычагин²,
А.О. Никольская¹, 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

Цель: провести расширенный библиометрический анализ публикаций в период 2008–2024 гг. по проблеме клеточной терапии заболеваний печени с помощью мезенхимальных стромальных клеток (МСК) со стволовыми свойствами для выявления новых путей решения этой проблемы. **Материалы и методы.** Библиометрический анализ опубликованных работ проведен с использованием электронной базы данных Scopus. Поиск проводился по реферату, названию статьи и ключевым словам. База данных была извлечена в формате файлов BibTeX и CSV (для VOSviewer), а затем импортирована в программное обеспечение R (версия 4.4.2) и далее переведена на онлайн-аналитическую платформу Bibliometrix и импортирована в программу VOSviewer, версия 1.6.20. **Результаты.** Исследовано 4 периода публикационной активности, по результатам применения МСК в организме при повреждении печени для индукции в ней процессов восстановительной регенерации. 1-й период (2008–2012 гг.) – проводились ознакомительные исследования терапевтических возможностей МСК, выделенных из разных источников (костный мозг, жировая ткань, клетки пуповины и др.). Установлена перспективность их применения и необходимость продолжения углубленных исследований. 2-й период (2013–2016 гг.) – формируется концепция механизмов реализации регуляторного и терапевтического-регенерационного воздействия МСК на поврежденный орган. Во 2-м периоде мощно активизировались работы по тканевой инженерии, назначение которых состояло в оптимизации условий для обеспечения пролонгированной жизнедеятельности апоптотических МСК в организме после их трансплантации. 3-й период (2017–2020 гг.) и особенно 4-й период (2021–2024 гг.) характеризуются расширением, углублением и интенсификацией исследований свойств апоптотических МСК, но особенно изучением свойств и регуляторных возможностей выделяемых ими паракринных и трофических факторов, продуцентами которых становятся экзосомы МСК, их внеклеточные везикулы и апоптотические тельца. **Заключение.** Исследование с применением библиометрического метода анализа позволило выявить вектор дальнейших исследований в области разработки и применения клеточных технологий, в частности МСК, для регенеративной медицины. Эти исследования будут направлены на выявление наиболее активно действующих паракринных и трофических факторов, на определение их химической структуры и биологических свойств, на последующее изготовление химико-фармацевтических препаратов с биологически активными регенерационными свойствами. Такая трансформация исследований позволит стандартизировать изготовление клеточных продуктов МСК и повысит доступность их применения. Используемый библиометрический анализ может быть также использован для определения тенденций дальнейшего развития различных поисковых исследований.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, трансплантация, стволовые клетки, хронические заболевания печени, печеночная недостаточность, фиброз, цирроз, регенеративная медицина, библиометрический анализ.

Для корреспонденции: Шагидулин Мурат Юнусович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 196-87-90. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru

Corresponding author: Murat Shagidulin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 196-87-90. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru

BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF RESEARCH ON THE USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN ACUTE AND CHRONIC LIVER DISEASES

M.Yu. Shagidulin^{1, 2}, N.A. Onishchenko¹, A.I. Kostysheva², I.A. Lychagin², A.O. Nikolskaya¹, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to conduct a comprehensive bibliometric analysis of publications from 2008 to 2024 on the problem of cell therapy for liver diseases using mesenchymal stem cells (MSCs) with stem-like properties, with the goal of identifying new ways to tackle this problem. **Materials and methods.** A bibliometric analysis was carried out using the Scopus electronic database. The search included article titles, abstracts, and keywords. The dataset was exported in BibTeX and CSV formats for compatibility with VOSviewer and R software. Data were analyzed using R (version 4.4.2) and visualized through the Bibliometrix online analytical platform and VOSviewer (version 1.6.20). **Results.** The analysis identified four distinct periods of publication activity reflecting the evolution of research into the use of MSCs for liver regeneration in cases of liver injury. Period 1 (2008–2012) – This phase was marked by exploratory studies investigating the therapeutic potential of MSCs derived from various sources, including bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord cells. Early findings highlighted the promise of MSC-based therapy and underscored the need for more rigorous and targeted research. Period 2 (2013–2016) – During this period, research focused on elucidating the mechanisms underlying the regulatory and regenerative effects of MSCs on damaged organs. Significant progress was made in the field of tissue engineering, aimed at enhancing the survival and functional integration of apoptotic MSCs post-transplantation. Period 3 (2017–2020), and more notably period 4 (2021–2024), were marked by the expansion, deepening, and intensification of research into the properties of apoptotic MSCs. Particular emphasis was placed on the regulatory functions and therapeutic potential of their secreted paracrine and trophic factors – specifically exosomes, extracellular vesicles, and apoptotic bodies. **Conclusion.** This bibliometric analysis has outlined key directions for further research in the development and application of cell technologies, particularly the use of MSCs in regenerative medicine. Future studies will likely focus on identifying the most active paracrine and trophic factors, elucidating their chemical structures and biological functions, and subsequently manufacturing chemical and pharmaceutical agents with bioactive regenerative properties. Such advancements would help standardize the production of MSC-based therapeutics and increase their availability for clinical use. Moreover, the bibliometric approach applied in this study can serve as a valuable tool for tracking and forecasting trends in related biomedical research fields.

Keywords: mesenchymal stromal cells, transplantation, stem cells, chronic liver disease, liver failure, fibrosis, cirrhosis, regenerative medicine, bibliometric analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хронической печеночной недостаточности (ХПН) во всем мире остается нерешенной проблемой – летальность в мире ежегодно достигает ~2 млн человек (4% всех смертей), причем при тяжелой печеночной недостаточности с исходом в фиброз/цирроз составляет ~50% [1]. Цирроз печени в настоящее время является 11-й по распространенности причиной смерти в мире, а рак печени является 16-й ведущей причиной смерти; в совокупности они составляют 3,5% всех смертей в мире. Цирроз входит в двадцатку основных причин инвалидности и составляет 2,1% в мире [2].

На современном этапе терапевтических возможностей медицины решение этой проблемы достигается только путем выполнения трансплантации донорской печени [2–5].

Между тем неуклонно нарастающий дефицит донорских органов и продолжающееся увеличение численности пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, ограничивает доступность широкого применения этого метода. В сложившихся обстоятельствах, а также в связи с низкой эффективностью используемых медикаментозных и антифиброзных препаратов продолжается поиск более доступных, физиологичных и более эффективных способов лечения заболеваний печени, основанных на индукции собственных регенерационных резервов печени пациента.

Использование мезенхимальных стромальных клеток (МСК) со стволовыми свойствами, выделенных из аутологических или аллогенных тканей человека, стало новой многообещающей терапевтической стратегией, которая разрабатывается во всем мире с последней трети XX столетия.

Исследования терапевтических возможностей МСК при заболеваниях печени продолжают и в настоящее время. Однако нам не удалось найти работ, освещающих и оценивающих тенденции и закономерности дальнейшего развития медико-биологических исследований в этой области в наступившем XXI веке, что могло бы приблизить решение проблемы клеточной терапии и сделать доступным широкое применение МСК, а также продуктов из МСК в клинике.

Цель настоящей работы – провести расширенный библиометрический анализ опубликованных исследований, выполненных за последние 16 лет (2008–2024 гг.) по проблеме клеточной терапии заболеваний печени с помощью МСК для выявления возможных новых путей решения этой проблемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании библиометрический (количественный) анализ проведен с помощью набора (комплекса) методов, использующих количественные инструменты на большом объеме данных для описания состояния, а также для выявления закономерностей и тенденций дальнейшего развития научных направлений в исследованиях по применению МСК в мире при лечении болезней печени за последние 16 лет (2008–2024 гг.). Библиометрический анализ проводился с использованием электронной базы данных Scopus, которая предоставляет большое количество данных (авторы, ключевые слова, страна, цитируемость статьи и т. д.) и позволяет проводить разносторонний тщательный библиометрический анализ в динамике (по годам).

Поиск проводился по реферату (абстракту), названию статей и ключевым словам с использованием следующего поискового запроса: («hepatic*» OR «liver*») AND («mesenchymal stem cell*» OR «mesenchymal stromal cell*»). Для оценки доли клинических исследований в первоначальной выборке статей был сформирован дополнительный поисковый запрос, содержащий дополнительные слова поиска – treatment or case report, or treat, or clinical trial. Исследование было проведено 24 декабря 2024 года, все необходимые файлы скачаны в один день, чтобы избежать ошибок, возникающих вследствие ежедневного обновления сайта. База данных, содержащая полные записи публикаций и цитируемые ссылки, была извлечена в формате файлов BibTeX и CSV (при работе с сайта Scopus скачивали необходимые публикации в нескольких форматах, а именно в текстовом, CSV, Bib). Затем файл формата Bib был импортирован в программное обеспечение R (версия 4.4.2) и далее на онлайн-аналитическую платформу <https://www.bibliometrix.org/home/index.php/download> [6]. Для визуального построения облаков тегов (ключевых слов) был использован файл в формате CSV (как скачать, описано выше) и импортирован в програм-

му VOSviewer, версия 1.6.20 (<https://www.vosviewer.com/>) [7]. Для настоящего анализа использовались следующие фильтры: тип документа (статья) и период публикации (2008–2024 гг.), без ограничений по языку и месту публикации.

При работе на платформе в Bibliometrix проводился библиометрический анализ, который учитывал описание основных статистических данных. Далее учитывались информация и показатели, предоставленные авторами. Наконец, рассматривали страны. Затем каждая из основных категорий тщательно анализировалась с учетом следующих данных: годовая научная активность, источники публикаций, количество статей на одного автора, частотное распределение научной активности, ключевые слова автора, тематическая дендрограмма, цитируемость статей, публикационная активность страны, цитируемость страны, карта сотрудничества стран.

Для анализа ключевых слов использовались наиболее часто встречаемые. При этом были составлены ряды синонимов и объединены под одним ключевым словом или словосочетанием – первое слово в строке было выбрано ключевым.

1. Mesenchymal stem cell, mesenchymal stem cells, mesenchymal stromal cell, mesenchymal stromal cells, stem cells, stem cell, mscs, mesenchymal stem cells (mscs), msc, mesenchymal stromal cell.
2. Stem cell transplantation, mesenchymal stem cell transplantation, stem cell therapy, stem cell transplantation, cell transplantation, cellular therapy.
3. Rat, rats, rats sprague-dawley.
4. Animals, animal, animal experiment, animal model, disease models.
5. Mouse, mice, mice inbred C57BL, C57BL mouse.
6. Exosome, exosomes.
7. Cell culture, cells cultured.
8. Bone marrow cell, bone marrow, bone marrow cells, bone marrow mesenchymal stem cell, bone marrow-derived mesenchymal stem cells, bone marrow mesenchymal stem cells, bmscs.
9. Human, humans.
10. Umbilical cord, human umbilical.
11. Liver fibrosis, fibrosis, hepatic fibrosis.
12. Regenerative medicine, regeneration.
13. Liver cirrhosis, cirrhosis.
14. Differentiation, cell differentiation.
15. Hepatocyte, hepatocytes.
16. Acute liver failure, acute liver injury.
17. Chronic liver failure, Chronic liver injury.
18. Immunotherapy, immunomodulation, immunosuppression.

Был выделен ряд стоп-слов, которые были исключены из анализа:

1. Article.
2. Priority Journal.
3. Review.

Для построения таблиц и графиков использовалась программа Excel (версия 2411).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было обнаружено 6527 статей, разработан алгоритм подбора тематических публикаций. В общее число выявленных публикаций входили оригинальные статьи/article (4181); обзоры/review (1844); редакционный материал/editorial (123); главы книг/book chapter (113); доклады с конференций/conference paper (75); примечания/note (57); краткие обзоры/short survey (47); письма/letter (41); опечатки/erratum (33); изъятые из публикаций/retracted (8); обзоры с конференций/conference review (2); книги/book (2) и документы с данными/data paper (1). Для настоящего анализа использовались только оригинальные статьи (4181). Из анализа было исключено 2346 публикаций, т. к. они не являлись оригинальными статьями. Далее при отборе публикаций учитывали временные рамки, и в исследование были включены только статьи, опубликованные в период с 2008-го по 2024 г. без ограничений по языку и месту публикации. В результате было исключено из анализа 244 статьи и конечное число анализируемых публикаций составило 3937. При этом доступными для анализа на платформе Bibliometrix (<https://bibliometric.com/>) оказалось лишь 3892, т. к. 45 статей были недоступны вследствие применения указанной аналитической программы. 6527 статей при первичном поиске были написаны на таких языках, как английский (5925), китайский (486), русский (63), японский (9), французский (9), немецкий (7), украинский (5), польский (4), персидский (4), корейский (4), венгерский (4), португальский (3), испанский (2), чешский (1), арабский (1). Подсчет статей с использованием дополнительного поискового запроса позволил установить, что значительную часть выполненных публикаций составляют клинические исследования, число которых достигло 2304, или 58,6%

от общего количества публикаций, доступных для анализа (3892) в исследуемый период.

Динамика изменения публикационной активности в течение всего исследуемого срока (2008–2024 гг.) анализировались нами в течение периодов с помощью поискового запроса, указанного выше (по реферату, названию статьи и по ключевым словам).

Установлено, что в 2008–2012 годах было опубликовано 655 статей, в 2013–2016 годах – 914 статей, в 2017–2020 годах – 1027 статей, а в 2021–2024 годах – 1296 статей, т. е. анализ публикационной активности по исследуемым периодам выявил тенденцию неуклонного увеличения тематических публикаций.

Анализ ежегодной публикационной активности также показал рост от 89 статей в 2008 г. до 353 в 2021 году. При этом четко видно 2 пика наивысшего интереса в 2015 и 2021 годах (рис. 1).

Количество статей, публикующих результаты ежегодных клинических исследований, также неуклонно увеличивалось. Так, в 2008 году они составили 33,7% от общего количества публикаций (30 от 89), в 2016 г. – 54,9% (134 от 244), а в 2024 г. – 71,25% (228 от 320). Проведенный анализ позволил выявить ежегодно возрастающий интерес клиницистов к возможностям клеточной терапии, причем большинство публикаций имело характер пилотных исследований и было связано с начальными стадиями клинических испытаний.

На следующем этапе нашего исследования мы приступили к обобщению сведений о библиометрических данных опубликованных статей по выбранным параметрам в период с 2008-го по 2024 г.

Анализируемые источники (журналы, книги) суммарно составили 1148; общее количество статей – 3892; ежегодный темп роста публикаций – 8,33%; средний возраст исследуемого документа – 6,46 года; количество цитирований на один документ – 29,65; ключевые слова автора (Author's Keywords – DE) – 6481; общее количество авторов составило 16 245;

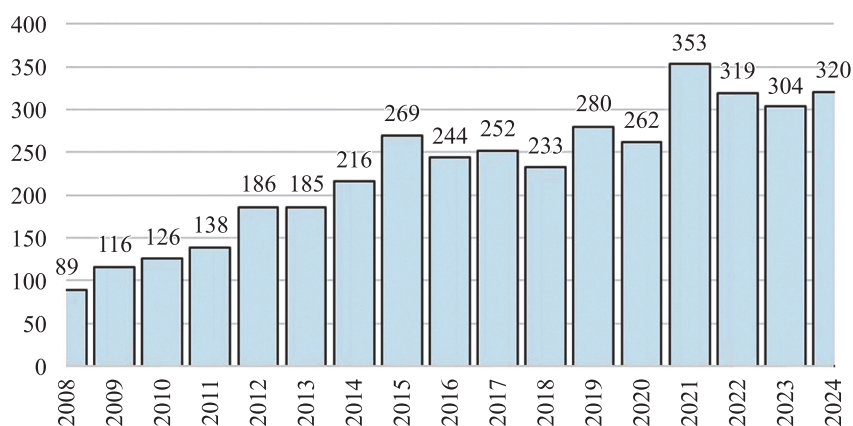


Рис. 1. Динамика изменения ежегодного количества тематических публикаций в мире с 2008-го по 2024 г.

Fig. 1. Trends in the annual number of global publications on the use of mesenchymal stem cells in liver diseases, 2008–2024

среднее количество соавторов в каждой статье достигло 7,9; международное соавторство достигло 17,78%. Таким образом, библиометрический анализ статей по выбранным нами параметрам позволил установить ежегодный прирост публикаций на 8,33%, и тот факт, что публикуемые статьи являются результатом коллективного творчества авторов при высоком уровне международного сотрудничества (17,78%).

На рис. 2 представлены результаты изучения динамики изменения публикационной активности в 10 наиболее популярных тематических журналах и приведен перечень этих журналов, напечатавших статьи по исследуемой тематике в период с 2008-го по 2024 г.

Анализ результатов подтверждает, что из года в год количество публикаций в наиболее популярных и тематических журналах по исследуемой тематике неуклонно возрастает.

Далее наше исследование было направлено на выявление тех авторитетных статей по исследуемой тематике, которые цитируются чаще всего, и тех авторов, которые наиболее активно работают. В табл. 1 представлен перечень 25 наиболее цитируемых статей, в котором указаны название, первый автор, журнал, год публикации и DOI.

Проведенный нами одновременно анализ публикационной активности 25 наиболее активно работающих авторов позволил установить их высокую публикуемость во все исследуемые нами периоды, начиная с 2008 года, а также выявить их редкое присутствие во главе списка авторов 25 наиболее цитируемых статей (табл. 1). Такой результат нашего исследования позволил предположить, что редкое присутствие наиболее активно публикуемых авторов во главе наиболее цитируемых статей является

результатом творчества коллективов, работающих под руководством наиболее активно публикующихся авторов.

На следующем этапе нашего исследования был произведен анализ общей научной активности в разных странах по исследуемой тематике. Анализ производили по 5 критериям: Articles – число выпущенных статей; Articles % – число выпущенных тематических статей в процентном соотношении к общему количеству научных публикаций в стране; SCP – single country publications (количество публикаций от авторов одной страны), без соавторов из других стран; MCP – multiple country publications (количество публикаций от авторов нескольких стран), т. е. с участием соавторов из других стран; MCP % – количество статей, выполненных с соавторами из других стран к общему количеству тематических публикаций из тех же стран.

Анализ результатов, представленных на рис. 3, свидетельствует о том, что по исследуемой тематике наиболее активно работают в таких странах, как Китай, США, Корея, Япония, Иран, Египет и Германия, однако самый высокий % тематических публикаций выявлен в Китае, причем подавляющее количество публикаций из Китая выполнено только авторами этой страны. Из анализа следует также, что в странах с менее высоким уровнем публикационной активности существенно возрастает процент их участия в международном сотрудничестве: в Швейцарии он достигает 71,4% в Саудовской Аравии – 61,5%, в Швеции – 58,5%.

Для выявления дальнейших тенденций развития проблемы применения МСК для лечения острых и хронических заболеваний печени, а также выявления возможных новых путей решения этой проблемы

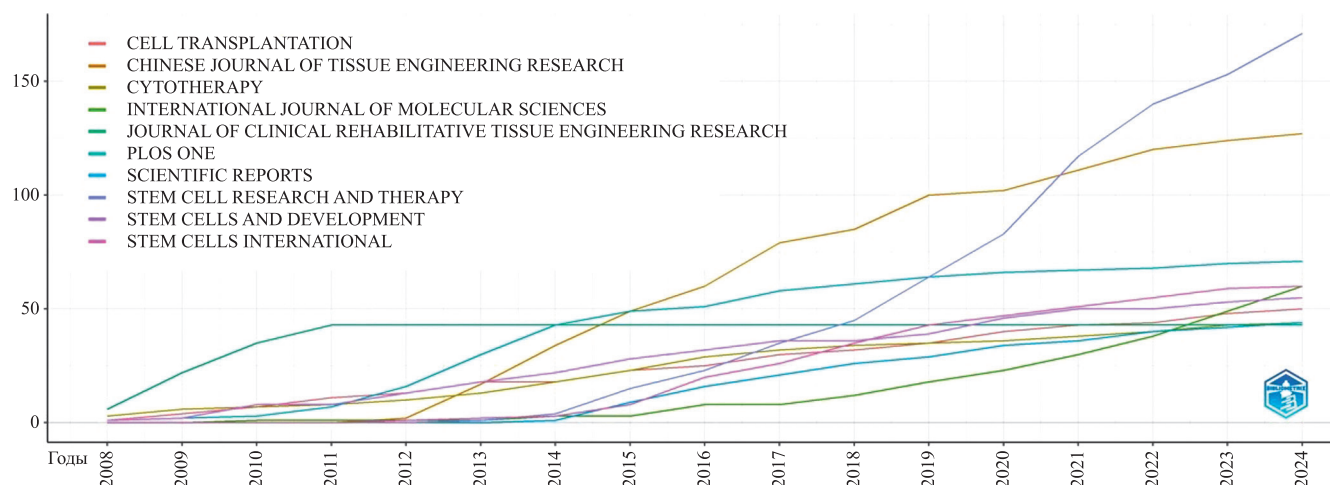


Рис. 2. Динамика увеличения количества публикаций в 10 наиболее популярных тематических журналах мира за период с 2008-го по 2024 г. (перечень журналов представлен на рисунке)

Fig. 2. Trends in the number of publications from 2008 to 2024 in the 10 most prominent thematic journals in the world (journal names indicated in the figure)

Таблица 1

Перечень наиболее цитируемых статей по исследуемой тематике
Most cited articles on the use of MSCs in liver disease: a bibliometric overview

Статья	DOI	Общее количество цитирований
A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. HARE JM, 2009, J AM COLL CARDIOL	10.1016/j.jacc.2009.06.055	1161
Extracellular vesicle <i>in vivo</i> biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. WIKLANDER OPB, 2015, J EXTRACELL VESICLES	10.3402/jev.v4.26316	1103
Multivascular networks and functional intravascular topologies within biocompatible hydrogels. GRIGORYAN B, 2019, SCI	10.1126/science.aav9750	1007
Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. FISCHER UM, 2009, STEM CELLS DEV	10.1089/scd.2008.0253	993
Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. LONGO M, 2019, INT J MOL SCI	10.3390/ijms20092358	975
Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. LI H, 2020, INT J ANTIMICROB AGENTS	10.1016/j.ijantimicag.2020.105951	822
Aggregation of human mesenchymal stromal cells (MSCs) into 3D spheroids enhances their antiinflammatory properties. BARTOSH TJ, 2010, PROC NATL ACAD SCI USA	10.1073/pnas.1008117107	783
Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. LI T, 2013, STEM CELLS DEV	10.1089/scd.2012.0395	733
Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. KRAMANN R, 2015, CELL STEM CELL	10.1016/j.stem.2014.11.004	725
Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. SINGER NG, 2011, ANNU REV PATHOL MECH DIS	10.1146/annurev-pathol-011110-130230	713
Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of <i>E. coli</i> endotoxin-induced acute lung injury in the <i>ex vivo</i> perfused human lung. LEE JW, 2009, PROC NATL ACAD SCI USA	10.1073/pnas.0907996106	621
Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. EGGENHOFER E, 2012, FRONT IMMUNOL	10.3389/fimmu.2012.00297	614
Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using <i>in vivo</i> bioluminescent imaging. KIDD S, 2009, STEM CELLS	10.1002/stem.187	594
Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. LOU G, 2015, J HEMATOL ONCOL	10.1186/s13045-015-0220-7	587
Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. DE MIGUEL MP, 2012, CURR MOL MED	10.2174/156652412800619950	568
Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. COVAS DT, 2008, EXP HEMATOL	10.1016/j.exphem.2007.12.015	523
Microvesicles derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs. COLLINO F, 2010, PLOS ONE	10.1371/journal.pone.0011803	521
Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . VAN POLL D, 2008, HEPATOLOGY	10.1002/hep.22236	473
Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. TAN CY, 2014, STEM CELL RES THER	10.1186/scrt465	459

Окончание табл. 1

Статья	DOI	Общее количество цитирований
Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. KUO TK, 2008, GASTROENTEROLOGY	10.1053/j.gastro.2008.03.015	428
Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. KURODA Y, 2010, PROC NATL ACAD SCI USA	10.1073/pnas.0911647107	416
Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. VAN HAAFTEN T, 2009, AM J RESPIR CRIT CARE MED	10.1164/rccm.200902-0179OC	395
Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I–II clinical trial. KHARAZIHA P, 2009, EUR J GASTROENTEROL HEPATOL	10.1097/MEG.0b013e32832a1f6c	395
Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of MSC by monocytic cells. DE WITTE SFH, 2018, STEM CELLS	10.1002/stem.2779	391
Bone marrow stromal/stem cell-derived extracellular vesicles regulate osteoblast activity and differentiation <i>in vitro</i> and promote bone regeneration <i>in vivo</i> . QIN Y, 2016, SCI REP	10.1038/srep21961	380

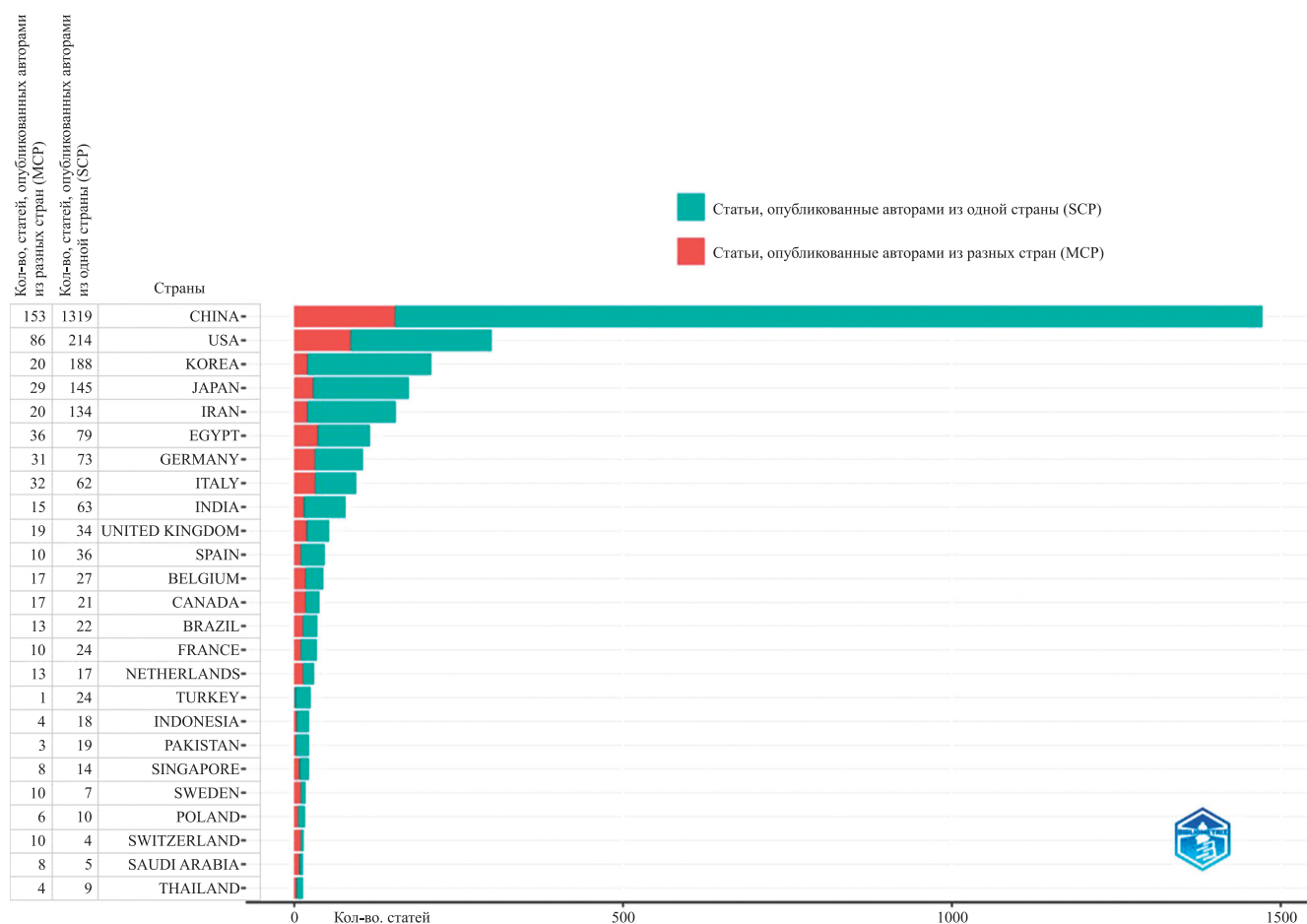


Рис. 3. Общее количество тематических публикаций из разных стран, выполненных сотрудниками только этих стран (SCP – single country publications, публикации от одной страны) и путем международного сотрудничества (MCP – multiple country publications, публикации от нескольких стран)

Fig. 3. Total number of thematic publications on MSCs in liver disease, categorized by country. The bars represent the number of publications produced solely by authors from the same country (SCP, single-country publications) and those resulting from international collaborations (MCP, multiple country publications)

нами был проведен анализ изменения частоты использования основных авторских ключевых слов в различные временные периоды.

Проанализировав 3892 статьи за период с 2008-го по 2024 г. (2008–2012 гг. = 655, 2013–2016 гг. = 914, 2017–2020 гг. = 1027, 2021–2024 гг. = 1296 статей) и выявив 52 авторских ключевых слова, мы отобрали, как нам представляется, 32 наиболее важных смысловых (тематических) ключевых слова, которые использовались в статьях по лечению заболеваний печени с помощью МСК. На основании анализа частоты их употребления в статьях в год в каждом исследуемом периоде мы построили тренды по каждому

из наиболее важных ключевых слов. Результаты этой работы представлены в табл. 2, где номер ключевого слова указан под тем номером, под которым его расположила программа, проводившая аналитический отбор.

Для того чтобы получить абсолютное значение числа употреблений слова по исследуемым периодам, нужно число, указанное в периоде «2008–2012», умножить на 5 (количество лет в периоде), а в последующие периоды – на 4 (количество лет в периоде) и сложить полученные значения. Так, например, $\text{mesenchymal stem cell} = 50,2 \times 5 + 88 \times 4 + 93,75 \times 4 + 116,75 \times 4 = 1445$.

Таблица 2

Динамика изменения частоты употребления ключевых слов в статьях по годам в разные временные периоды

Trends in keyword usage over time: annual frequency of key terms in publications across distinct time periods

№	Ключевые слова	Периоды исследования					Тренд 2008–2024 гг.
		2008– 2024 гг.	2008– 2012 гг.	2013– 2016 гг.	2017– 2020 гг.	2021– 2024 гг.	
		Всего	В год	В год	В год	В год	
1	Mesenchymal stem cell	1445	50,2	88	93,75	116,75	
2	Bone marrow cell	275	10,6	21	17,25	17,25	
3	Liver fibrosis	254	3,8	8,75	17	47	
4	Stem cell transplantation	172	5,6	14	14	8	
5	Cell therapy	164	4,4	5	15,5	15	
6	Hepatocyte	155	8	12,25	9	7,5	
7	Liver cirrhosis	149	3	11,25	10,75	11,5	
8	Liver	139	5,4	5	10,75	12,25	
9	Differentiation	132	10	9,75	5	5,75	
10	Exosomes	110	0,2	2	12,25	28,75	
12	Acute liver failure	97	2	8,25	6	7,5	
13	Transplantation	96	4,8	10	5	3	
14	Extracellular vesicles	95	0	1	6,25	16,5	
15	Tissue engineering	91	0,8	6,75	11,25	3,75	
16	Inflammation	90	1	2,5	6,75	12	
18	Liver regeneration	86	2	6,5	5,5	7	
19	Apoptosis	84	2,2	6,75	5,25	6,25	
20	Hepatic differentiation	65	3,6	4	5,5	2,25	
21	Immunotherapy	58	1,4	1	5,5	6,25	
22	Liver injury	58	1,4	2,25	5	5,5	
23	Adipose tissue	54	2,4	2,75	3,25	4,5	
24	Oxidative stress	54	0,2	1,25	3,5	8,5	
25	Liver transplantation	53	1,2	3	3,5	5,25	
26	Hepatic stellate cells	51	1,4	2,75	3	5,25	
27	Hepatocyte-like cells	47	2,2	4,25	4	0,75	
28	Cirrhosis	44	1	3,5	3	3,25	
30	Liver failure	43	0,8	2,25	4,5	3	
31	Hepatocyte growth factor	41	2	3	2,5	2,25	
32	Regeneration	40	0,4	2	3,75	3,75	
36	Autophagy	33	0	0,75	3	4,5	
44	Acute liver injury	26	0,6	1,5	2,25	2	
50	Liver disease	24	1	1,5	1,5	1,75	

Из анализа результатов оценки частоты использования ключевых слов, представленных в табл. 2, следует, что проблема лечения острой и хронической печеночной недостаточности с помощью клеточных технологий остается актуальной и до конца еще не решенной проблемой, о чем свидетельствует последовательно увеличивающееся общее количество публикаций по применению МСК для лечения заболеваний печени в исследуемые периоды, а также нарастающее количество клинических исследований, имеющих преимущественно пилотный характер. Мы констатировали, что в заданном контексте нарастает количество исследований по влиянию МСК на индукцию процессов восстановительной регенерации печени и печеночных stellate клеток, а также по влиянию МСК на регуляцию как иммунного воспаления в печени, так и иммунного гомеостаза в организме, создающего адекватные условия для восстановительной регенерации. Из источников получения МСК наряду с использованием МСК костного мозга повышается интерес к МСК из жировой ткани, как к более доступному источнику. Повышается также интерес к изучению регуляторной роли механизмов апоптоза и окислительного стресса в реализации действия МСК. Но самое главное, появляются в большом количестве в 3-м периоде (2017–2020 гг.) и особенно в 4-м периоде (2021–2024 гг.) новые слова, такие как экзосомы, экстрацеллюлярные везикулы,

которые свидетельствуют о дальнейшем развитии технологии применения МСК, но уже не в виде клеток, а в виде клеточных фрагментов, которые получили название паракринных и трофических факторов.

Для выявления особенностей динамики развития и исследования проблемы в разные периоды наблюдения нами была построена диаграмма Санки (Sankey diagram), которая представлена на рис. 4. Диаграмма показывает динамику взаимодействия разных ключевых слов в различные периоды. На первом этапе исследований (2008–2012 гг.) часть используемых слов не была тесно связана с исследованием мезенхимальных клеток, но эти слова были объединены на втором этапе в кластер мезенхимальных клеток. Во втором периоде (2013–2016 гг.) выявляется также отдельная группа слов, которая не употреблялась в первом периоде. Однако на третьем этапе слова этой группы сливаются в кластеры «liver regeneration» и «hepatocyte» так как они отражают источники получения клеток, а также и заболевания печени, которые пытаются с их помощью корректировать. На третьем этапе (2017–2020 гг.) рассматриваются отдельные слова, вытекающие из кластера мезенхимальных клеток второго этапа, участвующие в реализации механизмов их терапевтического потенциала на используемых моделях. На четвертом этапе (2021–2024 гг.) начинается более детальное изучение влияния мезенхимальных клеток на сопутствующие состояния

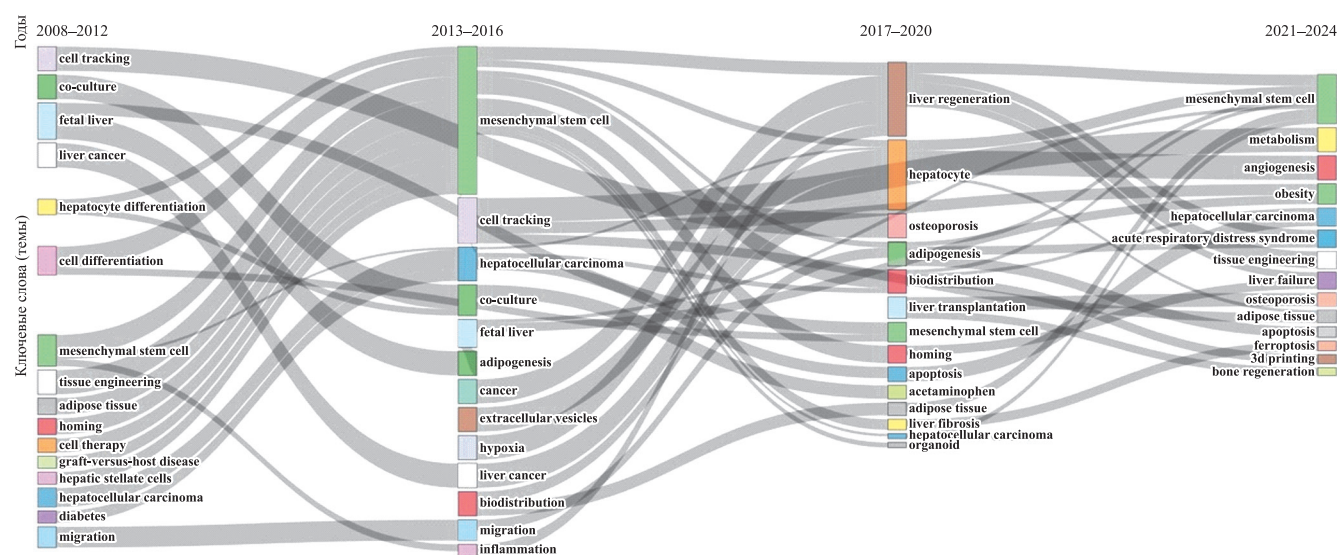


Рис. 4. Волновая динамика эволюции частоты использования и взаимосвязи ключевых тематических слов в период с 2008-го по 2024 г. (Диаграмма Санки – Sankey diagram). Узел – место, где начинаются/заканчиваются/пересекаются потоки, их величина отображает пропорциональное количество употреблений в статьях и их популярность в разные периоды. Поток – линии, соединяющие узлы, их ширина прямо пропорциональна количеству употребления данных ключевых слов/выражений в статьях и показывает тенденцию перехода в новые ключевые точки исследований

Fig. 4. Wave dynamics illustrating the evolution of keyword frequency and thematic interrelationships in publications from 2008 to 2024 (Sankey diagram). Nodes represent key thematic terms – points where flows begin, end, or intersect. The size of each node reflects the relative frequency and prominence of the keyword in a given period. Flows (connecting lines) indicate the continuity and transition of research themes across time. The width of each flow is proportional to the number of articles in which the linked terms co-occurred, demonstrating how research focus has shifted or evolved over the years

и осложнения при заболеваниях печени, а также их влияние на факторы и механизмы, обеспечивающие реализацию терапевтического эффекта.

Таким образом, рис. 4 дает представление о векторе и интенсивности развития приоритетных направлений в разные исследовательские периоды исходя из анализа частоты использования наиболее употребляемых ключевых слов в эти периоды.

Вектор развития приоритетных направлений характеризуется волновой динамикой развития научных интересов, их слиянием и взаимовлиянием друг на друга и на последующее развитие недавно проведенных и будущих исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из анализа результатов проведенного исследования следует, что в 1-й (ранний) период (2008–2012 гг.) в мире проводилось ознакомительное исследование терапевтических возможностей МСК. Использовались мезенхимальные клетки из разных источников (преимущественно костного мозга (КМ), жировой ткани, клетки пуповины и др.), которые применяли в организме с поврежденной печенью (острая и хроническая печеночная недостаточность, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома) с целью нормализации в ней процессов восстановительной регенерации ее гепатоцитов и печеночных stellatных клеток. В этот период начали также проводиться исследования механизмов терапевтического воздействия МСК, которые первоначально связывали с возможностью их дифференцировки в гепатоцитоподобные клетки с выработкой гепатоцитарного ростового фактора или с механизмами их хоминга. Однако в дальнейшем большая значимость этих факторов была не подтверждена и исследования в этом направлении стали сворачиваться [8–13]. Было отмечено также, что в 1-м периоде проведенного исследования полностью отсутствует употребление таких слов, как экзосомы, внеклеточные везикулы, тканевая инженерия, оксидативный стресс, иммуномодуляция, иммуносупрессия, частота применения которых увеличивается во 2-м, но особенно в 3-м и 4-м периодах проводимого нами анализа. Эти результаты свидетельствуют о том, что уже во 2-м периоде исследований создается концепция механизмов реализации регуляторного и терапевтического регенерационного воздействия МСК на поврежденный орган. Действительно, в 2005 году появилась первая работа Thum et al. [12], в которой была высказана гипотеза, в дальнейшем триумфально подтвердившаяся, что терапевтическая эффективность применения МСК и других стволовых клеток обусловлена их апоптозом, развивающимся после изоляции, и выделением в окружающую среду многочисленных паракринных и трофических факторов (экзосомы, внеклеточные везикулы, апоптотические тельца, а также ростовые факторы, различные типы

РНК, липиды, аминокислоты, цитокины, хемокины и др.), которые выступают в роли биологически адекватных – регуляторов адаптогенов для клеток поврежденного органа [14, 15].

Во 2-м периоде мощно активизировались работы по тканевой инженерии, назначение которых состояло в оптимизации условий для обеспечения прологнированной жизнедеятельности апоптотических МСК в организме после их трансплантации [16–19]. Получение позитивных и обнадеживающих результатов способствовало в 3-м и 4-м периодах исследований распространению и углублению нового направления исследований по применению МСК, и особенно выделяемых ими паракринных факторов. Оказалось, что паракринные факторы (экзосомы, внеклеточные везикулы и апоптотические тельца), и трофические факторы (фактор роста гепатоцитов и др.), выделенные из МСК, обладают не менее активной способностью корректировать структурно-функциональные нарушения в печени и других органах, а также корректировать иммунный гомеостаз в организме, обеспечивающий благоприятные условия для восстановительной регенерации поврежденного органа [20–26]. Об этом свидетельствует резкое нарастание в 3-м и особенно в 4-м периоде частоты использования таких слов, как экзосомы, внеклеточные везикулы, кондиционная среда, воспаление, иммуномодуляция и иммуносупрессия. Преимущество использования паракринных факторов перед МСК состоит в том, что они обладают иммуносупрессивными, но не обладают онкогенными свойствами.

На основании проведенного исследования результатов биометрического анализа можно предположить, что дальнейшие исследования в области разработки и применения клеточных технологий, в частности МСК для регенеративной медицины, будут направлены на выявление наиболее активно действующих паракринных и трофических факторов, на определение их химической структуры и биологических свойств, а также на последующее изготовление химико-фармацевтических препаратов с биологически активными регенерационными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в отечественной литературе использован библиометрический метод для количественного анализа закономерностей и тенденций развития в мире исследований перспективности использования МСК для терапии заболеваний печени.

Установлено, что в исследуемый период с 2008-го по 2024 г. происходило ежегодное повышение исследовательской активности (в том числе и клинической), причем выявляется 2 пика наивысшей продуктивности исследований (по количеству публикаций) в 2015 и 2021 годах.

Установлено, что материалы и результаты исследований, посвященных МСК в контексте применения для коррекции заболеваний печени, опубликованы в высокорейтинговых специализированных научных изданиях, а авторы этих статей работают в странах с высоким научным потенциалом, главным образом в Китае, США, Корее, Японии, Иране, Германии и др., в которых поддерживается высокий уровень международного сотрудничества.

Исследование частоты использования ключевых слов и понятий в статьях в разные периоды работы позволило выявить научные закономерности и практические тенденции процесса разработки технологии получения и применения МСК.

В 1-й, ранний период 2008–2012 гг. проводились ознакомительные исследования биологических возможностей и достоинств применения МСК в качестве терапевтического средства (cell therapy) при фиброзе и циррозе печени. Редкое использование в публикациях слов «апоптоз», «регенеративная медицина», «воспаление», «генная терапия» и отсутствие слов «экзосомы», «внеклеточные везикулы», «оксидативный стресс», «кондиционная среда», «иммунomodуляция» и «тканевая инженерия» свидетельствует об отсутствии в этот период представлений как о паракринных механизмах действия МСК, так и путях пролонгирования сроков сохранения их жизнеспособности в организме методами тканевой инженерии.

Период с 2013-го по 2016 г. (второй период) характеризуется интенсивной разработкой методов тканевой инженерии, а также изучением механизмов терапевтического воздействия МСК из разных источников (КМ, жировой ткани, пуповинной крови и др.) через вовлечение их в апоптоз, с высвобождением паракринных и трофических факторов, оказывающих терапевтическое воздействие.

Периоды с 2017-го по 2020 г. (третий период) и с 2021-го по 2024 г. (четвертый период) характеризуются интенсификацией изучения механизмов терапевтического воздействия МСК, влияния их паракринных и трофических факторов (экзосомы, внеклеточные везикулы, факторы роста, различные типы РНК и др.) на восстановление иммунного гомеостаза в организме (воспаление, иммуномодуляция, иммуносупрессия) и структурно-функционального гомеостаза в печени (восстановление клеток печени – гепатоцитов, печеночных stellatных клеток и активации процессов дефиброзирования матрикса).

Следующий этап исследований, по-видимому, будет направлен на идентификацию более активно действующих паракринных и трофических факторов, определение их химической структуры и свойств, а также изготовление химико-терапевтических препаратов с биологически активными свойствами.

Предложенный метод библиометрического анализа может быть использован как универсальный

алгоритм для определения тенденций дальнейшего развития различных поисковых исследований, а также при написании диссертационных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yang X, Li Q, Liu W, Zong C, Wei L, Shi Y, Han Z. Mesenchymal stromal cells in hepatic fibrosis/cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023; 20 (6): 583–599. doi: 10.1038/s41423-023-00983-5. Epub 2023 Feb 24.
2. Halliday N, Wesrtbrook RH. Liver transplantation: need, indications, patient selection and pre-transplant care. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017; 78 (5): 252–259. doi: 10.12968/hmed.2017.78.5.252.
3. Olivo R, Guarrera JV, Pyrsopoulos NT. Liver Transplantation for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018; 22 (2): 409–417. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.014.
4. Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН С.В. Готье. М.: Лаборатория знаний, 2018; 319. Transplantologija i iskusstvennye organy: uchebnik / Pod red. akad. RAN S.V. Gautier. M.: Laboratorija znanij, 2018; 319.
5. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА, 2008; 246. Gautier SV, Konstantinov BA, Cirul'nikova OM. Transplantacija pecheni. M.: MIA, 2008; 246.
6. <https://bibliometric.com/>.
7. <https://www.vosviewer.com/>.
8. Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest*. 2002; 109 (10): 1291–1302. doi: 10.1172/JCI15182.
9. Chivu M, Dima SO, Stancu CI, Dobrea C, Uscatescu V, Necula LG et al. In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors. *Transl Res*. 2009; 154 (3): 122–132. doi: 10.1016/j.trsl.2009.05.007. Epub 2009 Jun 24.
10. Lange C, Bassler P, Lioznov MV, Bruns H, Kluth D, Zander AR, Fiegel HC. Liver-specific gene expression in mesenchymal stem cells is induced by liver cells. *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (29): 4497–4504. doi: 10.3748/wjg.v11.i29.4497.Chivu.
11. Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. *iScience*. 2019; 15: 421–438. doi: 10.1016/j.isci.2019.05.004. Epub 2019 May 9.Liesveld.
12. Thum T, Bauersachs J, Poole-Wilson PA, Volk HD, Anker SD. The dying stem cell hypothesis: immune modulation as a novel mechanism for progenitor cell therapy in cardiac muscle. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (10): 1799–1802. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.053. Epub 2005 Oct 17.

13. Liesveld JL, Sharma N, Aljitali OS. Stem cell homing: From physiology to therapeutics. *Stem Cells*. 2020; 38 (10): 1241–1253. doi: 10.1002/stem.3242. Epub 2020 Jul 21.
14. Онищенко НА, Никольская АО, Гоникова ЗЗ, Кирсанова ЛА, Шагидулин МЮ, Севастьянов ВИ. Апоптотические моноклеарные клетки костного мозга ускоряют регенерационные процессы в печени после обширной резекции. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (4): 85–93. Onishchenko NA, Nikolskaya AO, Gonikova ZZ, Kirsanova LA, Shagidulin MYu, Sevastianov VI. Apoptotic bone marrow-derived mononuclear cells Accelerate liver regeneration after extended resection. *Russian Journal Of Transplantology And Artificial Organs*. 2022; 24 (4): 85–93. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-85-93>.
15. Kholodenko IV, Kholodenko RV, Majouga AG, Yarygin KN. Apoptotic MSCs and MSC-Derived Apoptotic Bodies as New Therapeutic Tools. *Curr Issues Mol Biol*. 2022; 44 (11): 5153–5172. doi: 10.3390/cimb44110351.
16. Готье СВ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Ильинский ИМ, Можейко НП и др. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование). *Вестник РАМН*. 2013; 4: 44–51. Gautier SV, Shagidulin MY, Onishchenko NA, Krashennikov ME, Il'inskii IM, Mozheiko NP et al. Correction of cronic liver failure by transplantation of liver cells suspension and cell-engineering designs (experimental investigation). *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013; 4: 44–51.
17. Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Ильинский ИМ, Лjungдуп АВ, Можейко НП и др. Трансплантация клеточно-инженерных конструкций в печень обеспечивает длительную поддержку процессов восстановительной регенерации в поврежденной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (2): 64–74. Shagidulin MJu, Onishhenko NA, Krashenninnikov ME, Il'inskij IM, Ljungdup AV, Mozhejko NP et al. Transplantacija kletочно-inzhenernyh konstrukcij v pechen' obespechivaet dlitel'nuju podderzhku processov vosstanovitel'noj regeneracii v povrezhdennoj pecheni. *Russian Journal Of Transplantology And Artificial Organs*. 2013; 15 (2): 64–74.
18. Franquesa M, Hoogduijn MJ, Eggenhofer E, Pinxteren J, Christ B, Shagidulin M et al. The MiSOT Study Group. Mesenchymal Stem Cells in Solid Organ Transplantation (MiSOT) Fourth Meeting: Lessons Learned from First Clinical Trials. *Transplantation*. 2013; 96 (3): 234–238.
19. Шагидулин МЮ, Онищенко НА. Трансплантация стволовых клеток костного мозга как новый способ лечения печеночной недостаточности. Современное состояние проблемы. *Фарматека*. 2013; 18: 130–135. Shagidulin MJu, Onishhenko NA. Bone marrow stem cells transplantation as a new method of treatment of hepatic failure. The current state of the problem. *Farmateka*. 2013; 18: 130–135.
20. Zhao T, Sun F, Liu J, Ding T, She J, Mao F et al. Emerging Role of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes in Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2019; 14 (6): 482–494. doi: 10.2174/1574888X14666190228103230.
21. Fu Q, Ohnishi S, Sakamoto N. Conditioned Medium from Human Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cells Regulates Activation of Primary Hepatic Stellate Cells. *Stem Cells Int*. 2018; 8: 4898152. doi: 10.1155/2018/4898152. eCollection 2018.
22. Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One*. 2007; 2 (9): e941. doi: 10.1371/journal.pone.0000941.
23. Ohara M, Ohnishi S, Hosono H, Yamamoto K, Yuyama K, Nakamura H et al. Extracellular Vesicles from Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Hepatic Inflammation and Fibrosis in Rats. *Stem Cells Int*. 2018; 2018: 3212643. doi: 10.1155/2018/3212643. eCollection 2018.
24. Nooshabadi VT, Mardpour S, Yousefi-Ahmadipour A, Allahverdi A, Izadpanah M, Daneshimehr F et al. The extracellular vesicles-derived from mesenchymal stromal cells: A new therapeutic option in regenerative medicine. *J Cell Biochem*. 2018; 119 (10): 8048–8073. doi: 10.1002/jcb.26726. Epub 2018 Jun 22.
25. Mardpour S, Hassani SN, Mardpour S, Sayahpour F, Vosough M, Ai J et al. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell-MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide-induced chronic liver injury. *J Cell Physiol*. 2018; 233 (12): 9330–9344. doi: 10.1002/jcp.26413. Epub 2018 Jun 19.
26. Lei Qin, Nian Liu, Chao-le-Meng Bao, Da-Zhi Yang, Gui-Xing Ma, Wei-Hong Yi et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases – the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sinica*. 2023; 44 (2): 268–287. doi: 10.1038/s41401-022-00952-0.

Статья поступила в редакцию 9.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 9.02.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-146-159

БИОМИМЕТИКИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А.С. Пономарева¹, Н.В. Баранова¹, 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 Федерация² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Трансплантация изолированных островков Лангерганса применяется как более безопасная и менее инвазивная процедура, альтернативная пересадке поджелудочной железы для пациентов с осложненным течением сахарного диабета I типа. Однако потеря васкуляризации, иннервации, связи с внеклеточным матриксом (ВКМ), а также развивающаяся гипоксия, окислительный стресс, воспалительные реакции, токсическое действие иммуносупрессоров значительно снижают жизнеспособность островков и ограничивают функцию трансплантата. Подходы тканевой инженерии и регенеративной медицины направлены на преодоление этих проблем. Разработка способов получения биосовместимых скаффолдов-биомиметиков ВКМ (каркасов, носителей, матрикс), способных обеспечить механическую поддержку и адекватное микроокружение островковым клеткам *in vitro* и *in vivo*, – одна из ключевых задач тканевой инженерии. Цель обзора – систематизация данных о применении биомиметиков ВКМ для создания устойчиво функционирующей тканеинженерной конструкции поджелудочной железы.

Ключевые слова: сахарный диабет, поджелудочная железа, островки Лангерганса, внеклеточный матрикс, биомиметики, скаффолд, биоматериалы.

EXTRACELLULAR MATRIX BIOMIMETICS FOR PANCREATIC TISSUE ENGINEERING

*A.S. Ponomareva¹, N.V. Baranova¹, Yu.B. Basok¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}*¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Isolated islet transplantation offers a safer and less invasive alternative to whole pancreas transplantation for patients with complicated type 1 diabetes mellitus. However, the procedure faces significant challenges, including the loss of vascularization, innervation, and extracellular matrix (ECM) support. Additionally, factors such as hypoxia, oxidative stress, inflammatory responses, and the cytotoxic effects of immunosuppressive therapy compromise islet viability significantly and limit long-term graft function. Tissue engineering and regenerative medicine strategies aim to address these challenges. A central objective is the development of biocompatible, biomimetic ECM scaffolds (frameworks, carriers, or matrices) that can provide both mechanical support and a suitable microenvironment for islet cells *in vitro* and *in vivo*. This review aims to systematize current data on the use of biomimetic ECMs in the creation of stable, tissue-engineered pancreatic constructs.

Keywords: diabetes mellitus, pancreas, islets of Langerhans, extracellular matrix, biomimetics, scaffold, biomaterials.

ВВЕДЕНИЕ

В основе сахарного диабета I типа (СД I) лежит аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной

железы (ПЖ), приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности и развитию диабетических осложнений, среди которых ангиопатия, ретинопатия

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

тия, нефропатия, нейропатия и т. д. [1, 2]. Современным методом лечения СД I, осложненного высокой восприимчивостью к тяжелой гипогликемии и гликемическому дисбалансу, является трансплантация функционально активных островков Лангерганса по Эдмонтонскому протоколу, для которой требуется значительная масса островков, как правило, от нескольких доноров [3]. Трансплантацию панкреатических островков можно рассматривать как альтернативный органной пересадке ПЖ вариант, при этом более безопасный и менее инвазивный [4, 5]. Такая клеточная терапия позволяет установить у пациентов стабильную эугликемию, снизить риск вторичных осложнений, улучшая качество жизни по сравнению с инсулинотерапией [6–8].

Несмотря на прогресс в клинической трансплантации островков, доступность ее применения для большего числа пациентов ограничена нехваткой донорских органов и снижением жизнеспособности островков на всех этапах подготовки и применения трансплантата. Снижение функциональной активности островков обусловлено нарушением кровоснабжения, потерей иннервации и контактов с ВКМ, окислительным стрессом, гипоксией, воспалительными реакциями, токсическим действием иммуносупрессоров [9]. При этом альтернативного островкам источника инсулинпродуцирующих клеток, пригодного для клинического применения, на данный момент нет. Несмотря на интенсивное изучение потенциального использования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, их применение по-прежнему затруднено из-за риска образования тератомы и других непредсказуемых последствий, связанных прежде всего с генетическими модификациями. Кроме того, не решена проблема поддержания механизмов обратной связи, обеспечивающих постоянство уровня глюкозы в крови, которое осуществляется островками благодаря взаимодействию α -клеток (секретирующих глюкагон), β -клеток (секретирующих инсулин), δ -клеток (секретирующих соматостатин) и минорных типов эндокринных клеток, экспрессирующих панкреатический полипептид и грелин [10, 11]. Преимуществом использования островков перед инсулинпродуцирующими клетками другого происхождения является именно сохранение паракринных связей β -клеток со всеми типами островковых клеток [12].

Данные, полученные в ходе современных исследований, позволяют надеяться на перспективность применения технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины, направленных на долгосрочное сохранение жизнеспособности и функциональной активности островков Лангерганса человека после трансплантации [13]. Особый интерес представляет разработка тканеинженерной конструкции

поджелудочной железы (ТИК ПЖ). Основой таких конструкций выступают инсулинпродуцирующие клетки, иммобилизованные в биосовместимый скаффолд, обеспечивающий им не только механическую поддержку, но и пролонгирование жизнеспособности и функции. Разработка и внедрение таких конструкций может обеспечить альтернативный подход к терапии сахарного диабета, а также найти применение в разработке и доклинических испытаниях новых лекарств.

Биосовместимые скаффолды также используют для инкапсуляции островковых клеток, которая является эффективным методом защиты трансплантата от иммунного отторжения [14]. Технология инкапсуляции заключается в размещении инсулинпродуцирующих клеток в полупроницаемые биоматериалы. Предположительно успешная инкапсуляция может устранить необходимость в применении постоянной иммуносупрессии. Заданный размер пор мембраны капсулы обеспечивает проницаемость для питательных веществ и секретируемого инсулина, но препятствует диффузии иммунных клеток и крупных молекул, таких как иммуноглобулины, в полость капсулы. В результате применения биосовместимых материалов для инкапсуляции срок выживаемости и функции островкового трансплантата увеличивался [15, 16]. Дополнительной стратегией, усиливающей секреторную функцию трансплантата, является совместная инкапсуляция инсулинпродуцирующих клеток с молекулами ВКМ или поддерживающими клетками, например мезенхимальными стромальными клетками, выполняющими паракринные и иммунорегуляторные функции [12, 17]. Некоторые разработанные иммуноизолирующие устройства, например, PEC-Encap (ViaCyte, Inc., США), β Air (BetaO2 Technologies Ltd, Израиль) и Cell housing device (Vertex Pharmaceuticals, США) уже проходили клинические испытания [14]. В процессе внедрения технологии инкапсуляции в клиническую практику специалисты сталкиваются с рядом дополнительных серьезных ограничений: недостаточная биосовместимость капсул, провоцирующая воспалительные процессы и реакции инородного тела; образование фиброзной ткани вокруг имплантированных капсул; неполноценное формирование сосудистой сети в прилегающих тканях, приводящее к гипоксии клеток [16].

Ключевыми задачами при разработке ТИК ПЖ являются определение оптимальных условий получения и культивирования достаточного количества инсулинпродуцирующих клеток и поиск скаффолдов (каркасов, матриксов, носителей), способных имитировать структуру и состав естественного ВКМ и тем самым обеспечивать наилучшие условия для поддержания функциональной активности клеток [18].

РАЗРАБОТКА СКАФФОЛДОВ ДЛЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Скаффолды для тканевой инженерии должны обладать физико-механическими и биологическими свойствами, необходимыми для поддержания жизнеспособности определенного типа клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. Проводимые исследования состава ВКМ нативной ткани помогают установить отдельные характеристики, необходимые для выбора материала при создании скаффолда.

Известно, что нативный ВКМ представляет собой сложную динамическую сеть макромолекул, синтезируемых клетками, которая необходима для поддержания целостности ткани, а также для придания жесткости, эластичности и упругости [15]. ВКМ поддерживает гомеостаз, фенотип и функцию тканеспецифических клеток. Компоненты ВКМ могут взаимодействовать с факторами роста и рецепторами на поверхности клеток для регулирования основных аспектов жизнедеятельности клеток, включая пролиферацию, дифференцировку, морфологию, экспрессию генов, внутриклеточную передачу сигналов, адгезию и миграцию, секреторную функцию и выживаемость [19].

Недавние исследования на мышах и свиньях идентифицировали в ПЖ двенадцать различных белков ВКМ, включая коллагены I, III, IV, V и VI типов, ламинин, эластин, фибронектин, фибриллин, гликозаминогликаны (ГАГ) и др. [18, 20–23]. Показано, что трехмерная структура нативных компонентов ВКМ ПЖ определяет топографическое расположение эндокринных клеток, которое влияет на жизнеспособность и секреторную активность островков [12].

При выборе скаффолда необходимо учитывать многокомпонентный биохимически сложный состав

ВКМ, структурную специфичность и тканеспецифические функции. При создании ТИК ПЖ применяют биорезорбируемые скаффолды, обладающие свойствами нативного ВКМ, так называемые миметики ВКМ, на основе различных материалов как природного, так и синтетического происхождения и их композитов [12, 15, 18]. Важно отметить, что материалы для ТИК должны обеспечивать контролируемые параметры трехмерной структуры, такие как общая пористость, размер пор, шероховатость, для имитации естественной клеточной ниши [15, 24–26].

Примеры биоматериалов, используемых в тканевой инженерии ПЖ, представлены в табл. 1.

Для тканевой инженерии ПЖ используются скаффолды различной формы: пленки, мембраны, губки, гели, криогели, волокнистые материалы, получаемые с использованием электроспиннинга, а также децеллюляризованные ткани и органы [26].

Более простые двухмерные скаффолды позволяют имитировать некоторые аспекты взаимодействия клеток с матриксом, модулировать поведение и сигнализацию клеток. Однако существует вероятность изменения нормального клеточного фенотипа по сравнению с более сложной 3D-архитектурой. Пористые скаффолды позволяют имитировать более сложную трехмерную архитектуру ткани, повысить плотность клеток и доступ к ним питательных веществ и кислорода, способствуя пролонгированию их выживаемости и увеличивая секреторную способность [18, 25, 83].

Так, в исследовании Buitinga et al. сравнивали три метода изготовления скаффолда с микрочайками и диаметром пор не более 40 мкм: выщелачивание, литье и лазерное сверление. Оценивали размер и геометрию пор, воспроизводимость метода, а также форму и стабильность полученного скаффолда. На модели мышей с СД I было показано, что скаффолд, изготовленный методом лазерного сверления, обеспечивает удержание и приживление островков при имплантации в белую жировую ткань придатка яичка. Пересадка 300 островков на скаффолде восстановила уровень глюкозы у 75% мышей с СД I. После введения такого же количества островков без скаффолда стабильная нормогликемия восстановилась только у 28,5% мышей [84].

Перспективным подходом к формированию макропористых скаффолдов, пронизанных системой сообщающихся пор, соответствующих требованиям к носителям для клеточных технологий и тканевой инженерии, является криогенное структурирование полимерных систем [85–87]. В частности, криогенно-структурированные биополимерные подложки на основе губчатого агарозного криогеля, модифицированного желатином, продемонстрировали высокую биосовместимость и поддерживали жизнеспособ-

Таблица 1

Биоматериалы, используемые для тканевой инженерии поджелудочной железы

Biomaterials used for pancreatic tissue engineering

Природные	
Альгинат	[27–32]
Коллаген	[33–42]
Хитозан	[35, 38, 43]
Фибрин	[44–48]
Желатин	[43, 49, 50]
Шелк	[51–53]
Децеллюляризованные ткани	[13, 54–64]
Синтетические	
Полиэтиленгликоль	[65–73]
Поликапролактон	[74–76]
Полигликолиевая кислота	[77–79]
Сополимер полимолочной и полигликолиевой кислоты	[51, 80–82]

ность линии островковых клеток мыши, в течение продолжительного времени секретировавших инсулин *in vitro* [88, 89].

Стоит отметить, что модификация скаффолда компонентами ВКМ позволяет не только обеспечить структурно-механическую поддержку островкам, сохранить их жизнеспособность и инсулинпродуцирующую функцию, но и создать резервуар ростовых факторов, цитокинов и антиоксидантов [19]. Кроме того, включение в состав скаффолда биохимических факторов, способствующих быстрой васкуляризации, например эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), позволит увеличить срок функции островкового трансплантата [90].

СКАФФОЛДЫ ИЗ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Синтетические материалы, такие как полиэтиленгликоль, поликапролактон, полимолочная кислота, полигликолевая кислота, и их сополимеры широко применяются в тканевой инженерии из-за их регулируемых физико-химических свойств, обеспечивающих контролируемые и воспроизводимые свойства скаффолдов, включая эластичность, жесткость, пористость, способность к биodeградации, легкость модифицирования [14, 15, 91]. Для изготовления скаффолдов с определенной (заданной) архитектурой, например с использованием 3D-печати или электроспиннинга, могут применяться многие синтетические полимерные материалы, как монополимеры, так и мультикомпонентные составы из нескольких полимеров.

Chun et al. показали, что индекс секреции инсулина островков, иммобилизованных на волокнистом скаффолде из полигликолиевой кислоты, был в 4 раза выше, а показатели выживаемости клеток в 2 раза выше по сравнению с островками, культивированными без скаффолда 15 суток [77].

В сравнительном исследовании Daoud et al. культивировали в течение 10 суток равное количество островков человека на микроскаффолдах из сополимера полимолочной и полигликолиевой кислоты, модифицированных белками ВКМ ПЖ (коллаген I типа, коллаген IV типа, фибронектин), в геле, содержащем те же белки, и в геле только из коллагена I типа. Контрольные островки культивировали традиционно в суспензии без добавок. Самый высокий индекс стимуляции глюкозой, сравнимый со свежеевыделенными островками, был выявлен при иммобилизации островков на микроскаффолд. Авторы объясняют такой эффект механической поддержкой, оказываемой каркасом в сочетании с наличием компонентов ВКМ, а также повышенной диффузией и улучшенными клеточными взаимодействиями, обусловленными взаимосвязанной системой пор скаффолда [81].

Knobeloch et al. исследовали возможность использования инъекционного гидрогеля на основе полиэтиленгликоля в качестве материала для инкапсуляции. Островки, культивированные в гидрогеле в течение 6 суток, сохраняли свою форму и целостность, что имеет решающее значение для их функционирования. Так, базальная и стимулированная секреция инсулина инкапсулированными в гидрогель островками была значительно выше, чем у островков, культивированных в суспензии [73].

Несмотря на примеры успешного применения скаффолдов из синтетических материалов в тканевой инженерии ПЖ, вследствие их гидрофобности, отсутствия сайтов клеточной адгезии и сигналов распознавания клеток часто проводят предварительную модификацию таких скаффолдов, например, ангиогенными факторами или компонентами ВКМ.

СКАФФОЛДЫ ИЗ ПРИРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Природные материалы, такие как полисахариды (хитозан, альгинат, гиалуроновая кислота) и природные белки (коллаген, фибрин, шелк), также применяются для получения скаффолдов при создании ТИК ПЖ, т. к. обладают рядом преимуществ, таких как низкая токсичность, биосовместимость и биodeградация. Скаффолды из природных материалов содержат биоактивные компоненты, способствующие их лучшему взаимодействию с инсулинпродуцирующими клетками, что повышает функциональность сформированной ТИК ПЖ. К недостаткам использования природных материалов относят температурную чувствительность, возможную иммуногенность и гетерогенность, зависящую от источника материала.

Альгинат, представляющий собой природный, биосовместимый полисахарид с мягкими гелеобразующими свойствами, является функциональным биоматериалом для изготовления инъекционных гидрогелей, используемых для инкапсуляции островков [32].

Коллаген – наиболее распространенный белок у млекопитающих, основная функция которого состоит в обеспечении структурной опоры ткани, а также участии в формировании межклеточных контактов и влиянии на функцию клеток, в том числе островковых [15, 19]. Показано, что при инкубации с коллагенсодержащими скаффолдами изолированные островки длительное время сохраняют целостность, жизнеспособность и секреторную функцию по сравнению с островками, культивированными в суспензии.

В исследовании Pinkse et al. показано, что при культивировании в стандартных чашках Петри островки Лангерганса крысы подвергались структурной деструкции – жизнеспособными оставались не более 10% уже через 48 часов инкубации. Покрытие куль-

турального пластика коллагеном I типа повышало жизнеспособность островков до 60%. Модификация поверхности чашек коллагеном IV типа – основного белка базальной мембраны – позволила увеличить выживаемость островков до 89% [92].

Llascua et al. обнаружили, что добавление коллагена VI типа в состав альгинатных капсул положительно влияет на жизнеспособность и функцию *in vitro* инкапсулированных островков Лангерганса человека [23].

Среди материалов-биомиметиков, моделирующих состав нативного ВКМ, стоит отметить коллагенсодержащий гидрогель (Sphero®GEL, АО «БИОМИР, Россия), полученный из природных соединений, на основе которого были сформированы и исследованы ТИК печени и хряща [13, 93]. Н.В. Баранова с соавторами показали, что островки крысы, культивированные с коллагенсодержащим гидрогелем, остаются интактными без признаков структурной деградации в течение 10 суток наблюдения по сравнению с островками, культивированными в суспензии [42].

Таким образом, коллагенсодержащие скаффолды способствуют сохранению характерной архитектуры и функции островков как *in vitro*, так и *in vivo* [13, 18, 23].

Желатин – распространенный водорастворимый субстрат, получаемый в результате гидролиза коллагена и сохраняющий его пептидные последовательности, способствует клеточной адгезии и миграции. Muthyala et al. показали, что модификация полимерных скаффолдов желатином позволила сохранить структуру и выживаемость островков Лангерганса мыши *in vitro* в течение 30 суток по сравнению с культивированием островков на скаффолдах без желатина [49].

Ламинин – структурный неколлагиновый гликопротеин базальной мембраны, взаимодействующий со всеми компонентами ВКМ, характеризуется способностью модулировать клеточное поведение. Ламинин влияет на морфологию, рост, подвижность и дифференцировку клеток, в том числе островковых, увеличивая их выживаемость и инсулинпродуцирующую функцию *in vitro* [19]. Sojoodi et al. наблюдали экспрессию специфических генов и повышение концентрации инсулина при стимуляции глюкозой островков Лангерганса крысы после 7 суток инкубации на покрытых ламинином скаффолдах [20]. Sigmundsson et al. также показали функциональную активность островков Лангерганса мыши и человека, инкубированных на мембранах, покрытых α5-ламинином, на сроках от одной до двух недель. Имплантация 110–150 островков на мембранах под капсулу почки мышам с СД I приводила к нормогликемии у 27% животных через 3 суток. В течение

недели нормогликемия достигалась у 68% мышей, через 2 недели – у 100% животных [21].

Фибронектин представляет собой неколлагиновый гликопротеин ВКМ, экспрессируется преимущественно в кровеносных сосудах и в протоковых клетках развивающейся ПЖ, а также в базальной мембране. Фибронектин, непосредственно участвуя в клеточных взаимодействиях, играет ключевую роль в клеточной адгезии, миграции, пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Фибронектин используется в качестве компонента питательной среды или в виде субстрата при культивировании клеток, в том числе островковых, для сохранения их жизнеспособности и функции. Так, инкубация островков человека и крысы с растворимым фибронектином увеличивала секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой и экспрессию белков t-SNARE синтаксина 1 и SNAP 25 *in vitro* [22]. Namamoto et al. выявили увеличение секреторной функции островков после 48 часов культивирования с фибронектином, по сравнению с островками, инкубированными в стандартных условиях. После трансплантации крысам культивированных с фибронектином островков в течение 2 недель наблюдали снижение уровня гликемии и увеличение уровня инсулина в плазме [94].

Таким образом, применение фибронектина в тканевой инженерии ПЖ позволяет повысить сохранность и функцию островков *in vitro*, а также пролонгировать жизнеспособность островкового трансплантата *in vivo*.

Эластин – основной фибриллярный белок эластичных волокон нативной ткани, придает ей механическую прочность, эластичность, упругость и растяжимость. Скаффолды на основе эластина и коллагена стимулируют васкуляризацию внепеченочного участка трансплантации островков мыши и обеспечивают достаточное приживание, выживание и функционирование островков для восстановления эугликемии у реципиентов с диабетом [90]. Современные стратегии тканевой инженерии ПЖ часто включают использование децеллюляризованной ткани, содержащей эластин, эластинсодержащих синтетических материалов, а также подходов, стимулирующих синтез эластина *de novo* [95].

Таким образом, материалы природного происхождения благодаря входящим в их состав биоактивным компонентам перспективны для применения в тканевой инженерии ПЖ.

ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СКАФФОЛДЫ

Современные исследования все больше фокусируются на применении в тканевой инженерии скаффолдов, полученных на основе децеллюляризованных тканей и органов [13, 19]. Децеллюляризация представляет собой многоступенчатый процесс уда-

Таблица 2

Методы децеллюляризации тканей
Tissue decellularization methods

Физические методы
Замораживание/оттаивание
Механическое измельчение
Микронизация
Перемешивание, вращение, качание
Перфузия
Механическое давление
Воздействие ультразвуком
Химические методы
Ионогенные поверхностно-активные вещества (SDS)
Неионогенные поверхностно-активные вещества (Triton X-100)
Цвиттер-ионные (амфотерные) поверхностно-активные вещества (CHAPS)
Кислоты (EDTA)
Щелочи (NaOH)
Гипотонические/гипертонические растворы
Ферментативные методы
Протеазы (трипсин, пепсин)
Нуклеазы (ДНКаза, РНКаза)

ления клеточного компонента из нативной ткани при сохранении микроструктуры и состава ВКМ [96]. Такой подход позволяет получить биомиметик ВКМ, обладающий высокой биосовместимостью, низкой иммуногенностью, характерными особенностями состава и структуры нативной ткани, обеспечивающими для рецеллюляризованных клеток микроокружение, близкое к нативному.

Для достижения эффективной децеллюляризации применяют, как правило, комбинацию физических, химических и ферментативных методов обработки ткани (табл. 2).

Среди физических методов децеллюляризации широко применяют замораживание и оттаивание, перфузию, разные режимы механического перемешивания, измельчение, ультразвуковое воздействие и другие [13]. Замораживание ткани приводит к образованию кристаллов льда внутри клеток, вследствие чего разрушаются клеточные мембраны и происходит лизис клеток. Этот процесс может также затронуть и белковые структуры ВКМ, поэтому необходимо следить за скоростью изменения температуры, чтобы контролировать размер образующихся кристаллов льда [97]. Добиться лизиса клеток возможно, применяя прямое давление на ткань, но этот метод эффективен только для тканей или органов, характеризующихся неплотно организованным ВКМ, например, печень или легкие. Клеточный детрит эффективно удаляют механическим перемешиванием ткани, применяя различные типы движения: вращение, качание или встряхивание [62].

Только физических методов недостаточно для полного удаления клеточного компонента из ткани. Сочетание химических и ферментативных методов обработки ткани с физическими существенно повышает эффективность децеллюляризации. Так, для диссоциации и растворения клеточных мембран и детрита применяют поверхностно-активные вещества (ПАВ).

Triton X-100 (неионогенный ПАВ) и додецилсульфат натрия (SDS) (ионогенный ПАВ) наиболее часто применяют для децеллюляризации. Тритон X-100 разрывает липидно-белковые и липидно-липидные связи, при этом сохраняет белок-белковые взаимодействия, приводя к разделению клеток и лизису клеточной мембраны. Triton X-100 благодаря мягкому воздействию применяют для обработки ткани с высоким содержанием белка в составе, но соблюдают осторожность для децеллюляризации тканей, содержащих большое количество ГАГ [64].

SDS хорошо растворяет как цитоплазматические, так и ядерные мембраны клеток, обладает способностью денатурировать белки, нарушая белок-белковые взаимодействия, но при длительной обработке может повредить общую структуру ВКМ [13]. Метод

осмотического шока заключается в последовательной обработке ткани гипотоническим и гипертоническим растворами, при которой происходит эффективное лизирование клеток, но не удаление детрита из ткани [98]. Цвиттер-ионный неденатурирующий ПАВ CHAPS (производное хелевой кислоты) разрушает липид-липидные и липид-белковые взаимодействия, а также растворяет клеточные мембраны. CHAPS не очень хорошо проникает в объем ткани, поэтому в основном используется для децеллюляризации тонкослойных тканей [96]. Ферментативные методы обработки ткани часто применяют в сочетании с химическими. Удаление остатков ДНК имеет первостепенное значение во всех протоколах децеллюляризации из-за тенденции ядерного материала прикрепляться к белкам ВКМ. Для эффективного удаления ядерных компонентов широко применяют ДНКазы [62, 96]. Для процесса децеллюляризации применяют также протеазы, например, трипсин, гидролизующий белки, эластазу, разрушающую эластин, диспазу, расщепляющую коллагены I, IV типов и фибронектин. Однако длительная обработка ткани протеазами может привести к уменьшению количества коллагена, эластина, фибронектина и ламинина [96]. Для разрушения клеточного взаимодействия с ВКМ может применяться фермент трипсин, в основном в сочетании с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Следует отметить, что длительная обработка трипсином и ЭДТА может значительно изменить структуру ВКМ: разрушить ламинин, удалить ГАГ, что приведет к снижению механических свойств ткани [13].

При разработке протоколов децеллюляризации должны учитываться все условия обработки ткани, поскольку физическое воздействие может нарушить структуру ВКМ, а химические и ферментативные методы могут приводить к разрушению компонентов ВКМ и вызывать реакции, изменяющие его химический состав [96]. Для получения оптимального скаффолда также важно учитывать структурные характеристики нативной ткани, например толщину, плотность, наличие фиброза или липоматоза, зависящие от индивидуальных особенностей донора [99]. Поэтому для каждого отдельного случая получения тканеспецифического скаффолда необходимо определять специальный оригинальный протокол для проведения эффективной децеллюляризации.

Известны работы, посвященные получению скаффолдов в результате децеллюляризации целой ПЖ (табл. 3). Однако осуществление равномерной рецеллюляризации, а также восстановление кровоснабжения в таких скаффолдах все еще остаются нерешенными задачами. Альтернативный подход заключается в формировании инъекционной формы ТИК ПЖ на основе мелкодисперсного скаффолда, полученного в результате децеллюляризации фрагментов панкреатической ткани, и рецеллюляризованных инсулин-продуцирующих клеток [63, 64, 99]. Доступность получения ТИК ПЖ с определенными функциональными свойствами и малоинвазивное введение такой конструкции делают этот подход перспективным для технологий тканевой инженерии [19, 100]. Сохра-

Таблица 3

Примеры протоколов децеллюляризации панкреатической ткани
Examples of protocols for decellularization of pancreatic tissue

Человек	Целый орган	Холодная перфузия последовательно растворами: фосфатно-солевой буфер (ФСБ) с гепарином; Triton X-100 и раствор гидроксида аммония; ДНКаза IV и хлорид магния; ФСБ (удаление ПАВ) [101]
	Фрагменты	Гомогенизация панкреатической ткани; центрифугирование для удаления нерастворимого жира; инкубация в ФСБ и дезоксихолате натрия; ФСБ и антибиотик/антимикотик (удаление ПАВ); лиофилизация; желирование [62]
		Механическое измельчение ткани, последовательная обработка гипотоническим/гипертоническим растворами, содержащими SDS; обработка раствором SDS в ФСБ; ФСБ и антибиотик/антимикотик (удаление ПАВ) [102]
		<i>ПЖ с липоматозом</i> : 3 цикла замораживания (-80°C)/оттаивания ($+37^{\circ}\text{C}$); измельчение; обработка растворами ПАВ (SDS и Triton X-100); ФСБ и антибиотик/антимикотик (удаление ПАВ) [98, 99] <i>ПЖ с фиброзом</i> : измельчение; последовательная обработка гипертоническим/гипотоническим растворами, содержащими SDS; обработка раствором SDS в ФСБ; ФСБ и антибиотик/антимикотик (удаление ПАВ) [98]
Свинья	Целый орган	Перфузия последовательно растворами: дистиллированная H_2O , ЭДТА и азид натрия; дезоксихолат натрия, Triton X-100 и ДНКаза. Холодная перфузия последовательно растворами: дезоксихолат натрия, Triton X-100 и фенилметилсульфонилфторид; дистиллированная H_2O ; раствор ДНКазы I в фосфатном буферном растворе Дульбекко с хлоридом кальция и хлоридом магния. Удаление ПАВ: дистиллированная H_2O с азидом натрия [103]
	Фрагменты	Было протестировано восемь протоколов децеллюляризации в зависимости от температуры ($+4^{\circ}\text{C}$ / $+24^{\circ}\text{C}$), типа промывочного агента (ФСБ/ $\text{NH}_3 \times \text{H}_2\text{O}$) и метода измельчения нативной ткани (измельчение/нарезание). Последовательная обработка: Triton X-100, $\text{NH}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ и ФСБ; раствор $\text{NH}_3 \times \text{H}_2\text{O}$; ДНКаза в ФСБ с ионами кальция и магния; повторное промывание ФСБ [64] Измельчение ткани; последовательная обработка гипотоническим/гипертоническим растворами, содержащими SDS; обработка раствором SDS в ФСБ; ФСБ и антибиотик/антимикотиком (удаление ПАВ) [13]
Крыса	Целый орган	Перфузия через панкреатический проток, желудочную артерию, воротную вену или селезеночную вену последовательно растворами: Triton X-100; SDS; Triton X-100; ДНКаза; ФСБ с антибиотиком/антимикотиком (удаление ПАВ) [63] Перфузия последовательно растворами: Triton X-100; SDS; Triton X-100; ФСБ (удаление ПАВ) [61]
	Фрагменты	Измельчение свежей ткани ПЖ; последовательная обработка гипотоническим/гипертоническим растворами, содержащими SDS; SDS в ФСБ; ФСБ с антибиотиком/антимикотиком (удаление ПАВ) [42]
Мышь	Целый орган	Перфузия последовательно с растворами: SDS в деионизированной воде; деионизированная вода; Triton X-100 в деионизированной воде; раствор бензоназы; ФСБ с 10% эмбриональной бычьей сыворотки и антибиотиком/антимикотиком (удаление ПАВ) [104]
		Перфузия дважды дистиллированной водой; замораживание ПЖ при температуре -80°C ; оттаивание при комнатной температуре; перфузия с ФСБ, Triton X-100 и гидроксидом аммония; ФСБ (удаление ПАВ) [55]

нение в скаффолде естественного ВКМ позволит поддержать близкое к нативному микроокружение для рецеллюляризованных островковых клеток, а максимально полное удаление из скаффолда клеточных компонентов обеспечит низкую степень его иммуногенности [15, 62, 96, 97].

Как известно, печень и ПЖ имеют сходный путь эмбрионального развития и сопоставимые между собой компоненты ВКМ (коллаген I, III, IV типа, эластин, ламинин, фибронектин, ГАГ) [105, 106]. В связи с этим скаффолд из децеллюляризованной ткани печени может служить альтернативным каркасом при создании ТИК ПЖ, способным обеспечить благоприятную среду для инсулинпродуцирующих клеток. Так, Xu et al. продемонстрировали, что скаффолд из децеллюляризованных целых долей печени мыши способствует пролонгированному выживанию и поддержанию функции изолированных островков мыши *in vitro* [54]. Goh et al. показали возможность заселения скаффолда из децеллюляризованной печени мыши инсулинпродуцирующими клеточными агрегатами, сформированными из дифференцированных плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток человека [104].

Продemonстрирован потенциал скаффолдов, полученных из других децеллюляризованных органов, для пролонгирования функции инсулинпродуцирующих клеток. В работе Khorsandi et al. скаффолд из децеллюляризованной селезенки крысы повышал секрецию инсулина засеянных на него клеток MIN6 по сравнению с культурой монослоя, поэтому и был признан подходящим носителем для трансплантации β -клеток [107]. Разработанная биоискусственная ПЖ на основе децеллюляризованных легких свиньи и островков человека длительно оставалась жизнеспособной и поддерживала секрецию инсулина *in vitro*, сопоставимую с секрецией свежевыделенными островками; это позволило рекомендовать ее для скрининга лекарств в режиме реального времени [108].

Существует возможность введения в состав ТИК ПЖ гидрогелевой фазы для исключения слипания и быстрой седиментации микрочастиц скаффолда из децеллюляризованной панкреатической ткани [15, 62]. Также разрабатываются подходы получения на основе децеллюляризованной ПЖ гидрогелей, способных полимеризоваться *in situ* при физиологических условиях [109]. Отметим, что гидрогели облегчают доставку компонентов ВКМ и факторов роста инсулинпродуцирующим клеткам в составе ТИК ПЖ и могут быть использованы для инкапсуляции островковых клеток или в качестве чернил для биопечати.

Известны способы получения трехмерных макропористых губчатых скаффолдов из гидролизатов децеллюляризованных тканей, в частности, перспек-

тивным выглядит путь криогенного структурирования. Макропористая структура таких носителей формируется при отрицательных температурах, а кристаллы замороженного растворителя выполняют функцию порогена [110]. Kim et al. получили макропористый губчатый материал на основе децеллюляризованных почечных тканей свиньи путем формирования химически-сшитого криогеля с последующей его лиофилизацией [111]. Полученный материал использовали в качестве гемостатической губки, а также в качестве клеточного носителя в ТИК с фибробластами, выделенными из почки крысы. Borg et al. показали, что взаимосвязанная система макропор различных размеров криогеля позволила равномерно заселить весь материал МСК и иммобилизовать островки в каркасы. Выживание и функция островков, размещенных в криогеле, были продемонстрированы *in vitro* и *in vivo* при имплантации мышам [112].

Как видно из описанных данных, актуальной задачей остается развитие направления по разработке биосовместимых и функциональных скаффолдов, полученных на основе естественного ВКМ, обладающих свойствами, характерными для нативного микроокружения панкреатической ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка скаффолдов-биомиметиков ВКМ, имитирующих нативное микроокружение инсулинпродуцирующим клеткам, может улучшить клинический исход трансплантации островков за счет пролонгирования жизнеспособности и инсулинпродуцирующей функции как *in vitro*, так и *in vivo*. Рассмотренные в обзоре материалы различного происхождения, используемые при создании скаффолдов, обладают рядом преимуществ и недостатков. В связи с этим продолжаются исследования, направленные на определение оптимального состава и формы скаффолда, предназначенного для формирования ТИК ПЖ, позволяющие приблизить их применение в клинической практике. Применение скаффолдов из децеллюляризованных тканей является одним из наиболее перспективных направлений в регенеративной медицине благодаря их многокомпонентному составу, максимально приближенному к нативному ВКМ. Особый научный интерес представляет технология криогенного структурирования гидролизатов децеллюляризованных тканей для получения высоко биосовместимых скаффолдов заданной формы, с оптимальными механическими свойствами и системой сообщающихся пор. Кроме того, должен быть продолжен поиск восполняемого источника функционально активных инсулинпродуцирующих клеток, способных реагировать на повышение глюкозы в крови реципиента. Синергический эффект, осно-

ванных на объединении инновационных подходов в области материаловедения и клеточных технологий, будет способствовать повышению эффективности и доступности клеточной заместительной терапии СД I для большего числа пациентов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00425, <https://rscf.ru/project/25-25-00425/>.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Шамхалова МИ, Никонова ТВ, Сухарева ОЮ и др. Сахарный диабет 1-го типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (1S): 42–114. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OY et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020; 23 (1S): 42–114. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12505.
2. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (3): 226–238. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
3. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000; 343 (4): 230–238. doi: 10.1056/NEJM200007273430401.
4. Piemonti L. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E et al editors. Islet Transplantation. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2022; 2000. PMID: 25905200.
5. Gruessner AC, Gruessner RWG. The 2022 International Pancreas Transplant Registry Report – A Review. *Transplant Proc*. 2022; 54 (7): 1918–1943. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.03.059.
6. Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyk A, Skaare K, Penforinis A, Malvezzi P et al. Ten-year outcomes of islet transplantation in patients with type 1 diabetes: Data from the Swiss-French GRAGIL network. *Am J Transplant*. 2021; 21 (11): 3725–3733. doi: 10.1111/ajt.16637.
7. Hering BJ, Ballou CM, Bellin MD, Payne EH, Kandel F, Witkowski P et al. Factors associated with favourable 5 year outcomes in islet transplant alone recipients with type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia in the Collaborative Islet Transplant Registry. *Diabetologia*. 2023; 66: 163–173. doi: 10.1007/s00125-022-05804-4.
8. Reid L, Baxter F, Forbes S. Effects of islet transplantation on microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2021; 38 (7): e14570. doi: 10.1111/dme.14570.
9. Langlois A, Pinget M, Kessler L, Bouzakri K. Islet Transplantation: Current Limitations and Challenges for Successful Outcomes. *Cells*. 2024; 13 (21): 1783. doi: 10.3390/cells13211783.
10. Olaniru OE, Persaud SJ. Identifying novel therapeutic targets for diabetes through improved understanding of islet adhesion receptors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018; 43: 27–33. doi: 10.1016/j.coph.2018.07.009.
11. Kahraman S, Okawa ER, Kulkarni RN. Is Transforming Stem Cells to Pancreatic Beta Cells Still the Holy Grail for Type 2 Diabetes? *Curr Diab Rep*. 2016; 16 (8): 70. doi: 10.1007/s11892-016-0764-0.
12. Abadpour S, Wang C, Niemi EM, Scholz H. Tissue Engineering Strategies for Improving Beta Cell Transplantation Outcome. *Curr Transpl Rep*. 2021; 8: 205–219. doi: 10.1007/s40472-021-00333-2.
13. Sevastianov VI, Basok YuB et al. Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products. Eds. Victor I. Sevastianov and Yulia B. Basok. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing; 2023: 339.
14. Zhang Q, Gonelle-Gispert C, Li Y, Geng Z, Gerber-Lemaire S, Wang Y et al. Islet Encapsulation: New Developments for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2022; 13: 869984. doi: 10.3389/fimmu.2022.869984.
15. Salg GA, Giese NA, Schenk M, Hüttner FJ, Felix K, Probst P et al. The emerging field of pancreatic tissue engineering: A systematic review and evidence map of scaffold materials and scaffolding techniques for insulin-secreting cells. *J Tissue Eng*. 2019; 10: 2041731419884708. doi: 10.1177/2041731419884708.
16. Ho BX, Teo AKK, Ng NHJ. Innovations in bio-engineering and cell-based approaches to address immunological challenges in islet transplantation. *Front Immunol*. 2024; 15: 1375177. doi: 10.3389/fimmu.2024.1375177.
17. Басок ЮБ, Пономарева АС, Грудинин НВ, Круглов ДН, Богданов ВК, Белова АД, Севастьянов ВИ. Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы (систематический обзор). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; 27 (1): 114–134. Basok YuB., Ponomareva AS, Grudinina NV, Kruglov DN, Bogdanov VK, Belova AD, Sevastyanov VI. Application of mesenchymal stromal cells in solid organ transplantation: challenges and prospects (systematic review). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025; 27 (1): 114–134.
18. Amer LD, Mahoney MJ, Bryant SJ. Tissue engineering approaches to cell-based type 1 diabetes therapy. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014; 20 (5): 455–467. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0462.
19. Santos da Silva T, Silva-Júnior LND, Horvath-Pereira BO, Valbão MCM, Garcia MHH, Lopes JB et al. The Role of the Pancreatic Extracellular Matrix as a Tissue Engineering Support for the Bioartificial Pancreas. *Biomimetics (Basel)*. 2024; 9 (10): 598. doi: 10.3390/biomimetics9100598.
20. Sojoodi M, Farrokhi A, Moradmand A, Baharvand H. Enhanced maintenance of rat islets of Langerhans on laminin-coated electrospun nanofibrillar matrix *in vit-*

- ro. *Cell Biol Int*. 2013; 37 (4): 370–379. doi: 10.1002/cbin.10045.
21. Sigmundsson K, Ojala JRM, Öhman MK, Österholm AM, Moreno-Moral A, Domogatskaya A et al. Culturing functional pancreatic islets on $\alpha 5$ -laminins and curative transplantation to diabetic mice. *Matrix Biol*. 2018; 70: 5–19. doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.018.
22. Fernández-Montes RD, Blasi J, Busquets J, Montanya E, Nacher M. Fibronectin enhances soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor protein expression in cultured human islets. *Pancreas*. 2011; 40 (7): 1153–1155. doi: 10.1097/MPA.0b013e318222bcaf.
23. Llacua LA, Hoek A, de Haan BJ, de Vos P. Collagen type VI interaction improves human islet survival in immunoisolating microcapsules for treatment of diabetes. *Islets*. 2018; 10 (2): 60–68. doi: 10.1080/19382014.2017.1420449.
24. Сургученко ВА, Пономарева АС, Ефимов АЕ, Немец ЕА, Агапов ИИ, Севастьянов ВИ. Особенности адгезии и пролиферации фибробластов мыши линии nih/3t3 на пленках из бактериального сополимера поли(3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерата) с различной шероховатостью поверхности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (1): 72–77. Surguchenko VA, Ponomareva AS, Efimov AE, Nemets EA, Agapov II, Sevastianov VI. Characteristics of adhesion and proliferation of mouse nih/3t3 fibroblasts on the poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) films with different surface roughness values. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (1): 72–77. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2012-1-72-77.
25. Mehdi Ebrahimi. Porosity parameters in biomaterial science: Definition, impact, and challenges in tissue engineering. *Front Mater Sci*. 2021; 15 (3): 352–373. doi: 10.1007/s11706-021-0558-4.
26. Севастьянов ВИ, Кирпичников МП. Биосовместимые материалы. М.: МИА, 2011; 544. Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. Biosovmestimye materialy. M.: MIA, 2011; 544.
27. Johnson AS, O'Sullivan E, D'Aoust LN, Omer A, Bonner-Weir S, Fisher RJ et al. Quantitative assessment of islets of Langerhans encapsulated in alginate. *Tissue Eng Part C Methods*. 2011; 17 (4): 435–449. doi: 10.1089/ten.TEC.2009.0510.
28. Formo K, Cho CH, Vallier L, Strand BL. Culture of hESC-derived pancreatic progenitors in alginate-based scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2015; 103 (12): 3717–3726. doi: 10.1002/jbm.a.35507.
29. Köllmer M, Appel AA, Somo SI, Brey EM. Long-term function of alginate-encapsulated islets. *Tissue Eng Part B Rev*. 2015; 22: 34–46. doi: 10.1089/ten.TEB.2015.0140.
30. Li N, Sun G, Wang S, Wang Y, Xiu Z, Sun D et al. Engineering islet for improved performance by optimized re-aggregation in alginate gel beads. *Biotechnol Appl Biochem*. 2017; 64 (3): 400–405. doi: 10.1002/bab.1489.
31. Noverraz F, Montanari E, Pimenta J, Szabó L, Ortiz D, Gonelle-Gispert C et al. Antifibrotic effect of ketoprofen-grafted alginate microcapsules in the transplantation of insulin producing cells. *Bioconjug Chem*. 2018; 29 (6): 1932–1941. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00190.
32. Espona-Noguera A, Ciriza J, Cañibano-Hernández A, Fernandez L, Ochoa I, Saenz Del Burgo L et al. Tunable injectable alginate-based hydrogel for cell therapy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Biol Macromol*. 2018; 107 (Pt A): 1261–1269. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.103.
33. Kawazoe N, Lin XT, Tateishi T, Chen G. Three-dimensional cultures of rat pancreatic RIN-5F cells in porous PLGA-collagen hybrid scaffolds. *J Bioact Compat Pol*. 2009; 24: 25–42. doi: 10.1177/0883911508099439.
34. Jalili RB, Moeen Rezakhanlou A, Hosseini-Tabatabaei A, Ao Z, Warnock GL, Ghahary A. Fibroblast populated collagen matrix promotes islet survival and reduces the number of islets required for diabetes reversal. *J Cell Physiol*. 2011; 226 (7): 1813–1819. doi: 10.1002/jcp.22515.
35. Deng C, Vulesevic B, Ellis C, Korbitt GS, Suuronen EJ. Vascularization of collagen-chitosan scaffolds with circulating progenitor cells as potential site for islet transplantation. *J Control Release*. 2011; 152 (Suppl 1): e196–e198. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.09.005.
36. Yap WT, Salvay DM, Silliman MA, Zhang X, Bannon ZG, Kaufman DB et al. Collagen IV-modified scaffolds improve islet survival and function and reduce time to euglycemia. *Tissue Eng Part A*. 2013; 19 (21–22): 2361–2372. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0033.
37. Riopel M, Wang K. Collagen matrix support of pancreatic islet survival and function. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014; 19 (1): 77–90. doi: 10.2741/4196.
38. McEwan K, Padavan DT, Ellis C, McBane JE, Vulesevic B, Korbitt GS et al. Collagen-chitosan-laminin hydrogels for the delivery of insulin-producing tissue. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016; 10 (10): E397–E408. doi: 10.1002/term.1829.
39. Szebeni GJ, Tancos Z, Feher LZ, Alfoldi R, Kobolak J, Dinnyes A et al. Real architecture for 3D Tissue (RAFT) culture system improves viability and maintains insulin and glucagon production of mouse pancreatic islet cells. *Cytotechnology*. 2017; 69 (2): 359–369. doi: 10.1007/s10616-017-0067-6.
40. Vlahos AE, Cober N, Sefton MV. Modular tissue engineering for the vascularization of subcutaneously transplanted pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (35): 9337–9342. doi: 10.1073/pnas.1619216114.
41. Montalbano G, Toumpaniari S, Popov A, Duan P, Chen J, Dalgarno K et al. Synthesis of bioinspired collagen/alginate/fibrin based hydrogels for soft tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018; 91: 236–246. doi: 10.1016/j.msec.2018.04.101.
42. Баранова НВ, Кирсанова ЛА, Пономарева АС, Немец ЕА, Басок ЮБ, Бубенцова ГН и др. Сравнительный анализ секреторной способности островков Лангерганса, культивированных с биополимерным коллагенсодержащим гидрогелем и тканеспецифи-

- ческим матриксом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 45–53. Baranova NV, Kirsanova LA, Ponomareva AS, Nemets EA, Basok YB, Bubentsova GN et al. Comparative analysis of the secretory capacity of islets of langerhans cultured with biopolymer-based collagen-containing hydrogel and tissue-specific matrix. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 45–53. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-45-53.
43. Yang KC, Wu CC, Lin FH, Qi Z, Kuo TF, Cheng YH et al. Chitosan/gelatin hydrogel as immunoisulative matrix for injectable bioartificial pancreas. *Xenotransplantation*. 2008; 15 (6): 407–416. doi: 10.1111/j.1399-3089.2008.00503.x.
 44. Kuehn C, Fülöp T, Lakey JR, Vermette P. Young porcine endocrine pancreatic islets cultured in fibrin and alginate gels show improved resistance towards human monocytes. *Pathol Biol*. 2014; 62 (6): 354–364. doi: 10.1016/j.patbio.2014.07.010.
 45. Bhang SH, Jung MJ, Shin JY, La WG, Hwang YH, Kim MJ et al. Mutual effect of subcutaneously transplanted human adipose-derived stem cells and pancreatic islets within fibrin gel. *Biomaterials*. 2013; 34 (30): 7247–7256. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.06.018.
 46. Kuehn C, Lakey JR, Lamb MW, Vermette P. Young porcine endocrine pancreatic islets cultured in fibrin show improved resistance toward hydrogen peroxide. *Islets*. 2013; 5 (5): 207–215. doi: 10.4161/isl.26989.
 47. Niknamasl A, Ostad SN, Soleimani M, Azami M, Salmani MK, Lotfibakhshaiesh N et al. A new approach for pancreatic tissue engineering: human endometrial stem cells encapsulated in fibrin gel can differentiate to pancreatic islet beta-cell. *Cell Biol Int*. 2014; 38 (10): 1174–1182. doi: 10.1002/cbin.10314.
 48. Seyedi F, Farsinejad A, Nematollahi-Mahani SN. Fibrin scaffold enhances function of insulin producing cells differentiated from human umbilical cord matrix-derived stem cells. *Tissue Cell*. 2017; 49 (2 Pt B): 227–232. doi: 10.1016/j.tice.2017.03.001.
 49. Muthyala S, Bhonde RR, Nair PD. Cytocompatibility studies of mouse pancreatic islets on gelatin – PVP semi IPN scaffolds *in vitro*: potential implication towards pancreatic tissue engineering. *Islets*. 2010; 2 (6): 357–366. doi: 10.4161/isl.2.6.13765.
 50. Kuo YC, Liu YC, Rajesh R. Pancreatic differentiation of induced pluripotent stem cells in activin A-grafted gelatin-poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle scaffolds with induction of LY294002 and retinoic acid. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 77: 384–393. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.265.
 51. Davis NE, Beenken-Rothkopf LN, Mirsoian A, Kojic N, Kaplan DL, Barron AE et al. Enhanced function of pancreatic islets co-encapsulated with ECM proteins and mesenchymal stromal cells in a silk hydrogel. *Biomaterials*. 2012; 33 (28): 6691–6697. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.015.
 52. Shalaly ND, Ria M, Johansson U, Åvall K, Berggren PO, Hedhammar M. Silk matrices promote formation of insulin-secreting islet-like clusters. *Biomaterials*. 2016; 90: 50–61. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.006.
 53. Kumar M, Nandi SK, Kaplan DL, Mandal BB. Localized immunomodulatory silk macrocapsules for islet-like spheroid formation and sustained insulin production. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017; 3: 2443–2456. doi: 10.1021/acsbiomaterials.7b00218.
 54. 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.
 55. 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; 432645. doi: 10.1155/2015/432645.
 56. 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.
 57. Katsuki Y, Yagi H, Okitsu T, Kitago M, Tajima K, Kadoya Y et al. Endocrine pancreas engineered using porcine islets and partial pancreatic scaffolds. *Pancreatol*. 2016; 16 (5): 922–930. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.007.
 58. 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.
 59. Wang X, Wang K, Zhang W, Qiang M, Luo Y. A bilaminated decellularized scaffold for islet transplantation: structure, properties and functions in diabetic mice. *Biomaterials*. 2017; 138: 80–90. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.05.033.
 60. Wan J, Huang Y, Zhou P, Guo Y, Wu C, Zhu S et al. Culture of iPSCs derived pancreatic beta-like cells *in vitro* using decellularized pancreatic scaffolds: a preliminary trial. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4276928. doi: 10.1155/2017/4276928.
 61. 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.
 62. Sackett SD, Tremmel DM, Ma F, Feeney AK, Maguire RM, Brown ME et al. Extracellular matrix scaffold and hydrogel derived from decellularized and delipidized human pancreas. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 10452. doi: 10.1038/s41598-018-28857-1.
 63. Berkova Z, Zacharovova K, Patikova A, Leontovyc I, Hladikova Z, Cerveny D et al. Decellularized pancreatic tail as matrix for pancreatic islet transplantation into the greater omentum in rats. *J Funct Biomater*. 2022; 13 (4): 171. doi: 10.3390/jfb13040171.
 64. Klak M, Łojczyk I, Berman A, Tymicki G, Adamiok-Ostrowska A, Sierakowski M et al. Impact of porcine pancreas decellularization conditions on the quality of

- obtained dECM. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (13): 7005. doi: 10.3390/ijms22137005.
65. Kizilel S, Scavone A, Liu X, Nothias JM, Ostrega D, Witkowski P et al. Encapsulation of pancreatic islets within nano-thin functional polyethylene glycol coatings for enhanced insulin secretion. *Tissue Eng Part A.* 2010; 16 (7): 2217–2228. doi: 10.1089/ten.TEA.2009.0640.
 66. Mason MN, Mahoney MJ. A novel composite construct increases the vascularization potential of PEG hydrogels through the incorporation of large fibrin ribbons. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 95 (1): 283–293. doi: 10.1002/jbm.a.32825.
 67. Lin CC, Anseth KS. Cell-cell communication mimicry with poly(ethylene glycol) hydrogels for enhancing beta-cell function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (16): 6380–6385. doi: 10.1073/pnas.1014026108.
 68. Hall KK, Gattas-Asfura KM, Stabler CL. Microencapsulation of islets within alginate/poly(ethylene glycol) gels cross-linked via Staudinger ligation. *Acta Biomater.* 2011; 7 (2): 614–624. doi: 10.1016/j.actbio.2010.07.016.
 69. Hume PS, Anseth KS. Polymerizable superoxide dismutase mimetic protects cells encapsulated in poly(ethylene glycol) hydrogels from reactive oxygen species-mediated damage. *J Biomed Mater Res A.* 2011; 99 (1): 29–37. doi: 10.1002/jbm.a.33160.
 70. Raza A, Lin CC. The influence of matrix degradation and functionality on cell survival and morphogenesis in PEG-based hydrogels. *Macromol Biosci.* 2013; 13 (8): 1048–1058. doi: 10.1002/mabi.201300044.
 71. Marchioli G, Luca AD, de Koning E, Engelse M, Van Blitterswijk CA, Karperien M et al. Hybrid polycaprolactone/alginate scaffolds functionalized with VEGF to promote *de novo* vessel formation for the transplantation of islets of Langerhans. *Adv Healthc Mater.* 2016; 5 (13): 1606–1616. doi: 10.1002/adhm.201600058.
 72. Bal T, Nazli C, Okcu A, Duruksu G, Karaöz E, Kizilel S. Mesenchymal stem cells and ligand incorporation in biomimetic poly(ethylene glycol) hydrogels significantly improve insulin secretion from pancreatic islets. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017; 11 (3): 694–703. doi: 10.1002/term.1965.
 73. Knobeloch T, Abadi SEM, Bruns J, Petrova Zustiak S, Kwon G. Injectable polyethylene glycol hydrogel for islet encapsulation: an *in vitro* and *in vivo* Characterization. *Biomed Phys Eng Express.* 2017; 3: 035022. doi: 10.1088/2057-1976/aa742b.
 74. Smink AM, Li S, Hertsig DT, de Haan BJ, Schwab L, van Apeldoorn AA et al. The efficacy of a prevascularized, retrievable poly(D,L-lactide-co-ε-caprolactone) subcutaneous scaffold as transplantation site for pancreatic islets. *Transplantation.* 2017; 101 (4): e112–e119. doi: 10.1097/TP.0000000000001663.
 75. Marchioli G, Zellner L, Oliveira C, Engelse M, Koning E, Mano J et al. Layered PEGDA hydrogel for islet of Langerhans encapsulation and improvement of vascularization. *J Mater Sci Mater Med.* 2017; 28 (12): 195. doi: 10.1007/s10856-017-6004-6.
 76. Abazari MF, Soleimanifar F, Nouri Aleagha M, Torabinejad S, Nasiri N, Khamisipour G et al. PCL/PVA nanofibrous scaffold improve insulin-producing cells generation from human induced pluripotent stem cells. *Gene.* 2018; 671: 50–57. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.115.
 77. Chun S, Huang Y, Xie WJ, Hou Y, Huang RP, Song YM et al. Adhesive growth of pancreatic islet cells on a polyglycolic acid fibrous scaffold. *Transplant Proc.* 2008; 40 (5): 1658 doi: 10.1016/j.transproceed.2008.02.088.
 78. Mao GH, Chen GA, Bai HY, Song TR, Wang YX. The reversal of hyperglycaemia in diabetic mice using PLGA scaffolds seeded with islet-like cells derived from human embryonic stem cells. *Biomaterials.* 2009; 30 (9): 1706–1714. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.12.030.
 79. Li Y, Fan P, Ding XM, Tian XH, Feng XS, Yan H et al. Polyglycolic acid fibrous scaffold improving endothelial cell coating and vascularization of islet. *Chin Med J.* 2017; 130 (7): 832–839. doi: 10.4103/0366-6999.202730.
 80. Kheradmand T, Wang S, Gibly RF, Zhang X, Holland S, Tasch J et al. Permanent protection of PLG scaffold transplanted allogeneic islet grafts in diabetic mice treated with ECDI-fixed donor splenocyte infusions. *Biomaterials.* 2011; 32 (20): 4517–4524. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.03.009.
 81. Daoud JT, Petropavlovskaja MS, Patapas JM, Degrandpré CE, Diraddo RW, Rosenberg L et al. Long-term *in vitro* human pancreatic islet culture using three dimensional microfabricated scaffolds. *Biomaterials.* 2011; 32 (6): 1536–1542. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.036.
 82. Liu L, Tan J, Li B, Xie Q, Sun J, Pu H et al. Construction of functional pancreatic artificial islet tissue composed of fibroblast-modified polylactic-co-glycolic acid membrane and pancreatic stem cells. *J Biomater Appl.* 2017; 32 (3): 362–372. doi: 10.1177/0885328217722041.
 83. Севастьянов ВИ. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 17 (2): 127–130. Sevastianov VI. Cell-engineered constructs in tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2015; 17 (2): 127–130. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-127-130.
 84. Buitinga M, Assen F, Hanegraaf M, Wieringa P, Hilderink J, Moroni L et al. Micro-fabricated scaffolds lead to efficient remission of diabetes in mice. *Biomaterials.* 2017; 135: 10–22. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.031.
 85. Kumar A. Supermacroporous Cryogels: Biomedical and Biotechnological Applications. 1st Edition. USA: CRC Press. 2016; 480. doi: 10.1201/b19676.
 86. Lozinsky VI. A brief history of polymeric cryogels. *Adv Polym Sci.* 2014; 263: 1–48. doi: 10.1007/978-3-319-05846-7_1.
 87. Lozinsky VI, Kulakova VK, Grigoriev AM, Podorozhko EA, Kirsanova LA, Kirillova AD et al. Cryostructuring of Polymeric Systems: 63. Synthesis of Two Chemically Tanned Gelatin-Based Cryostructures and Evaluation of Their Potential as Scaffolds for Cul-

- turing of Mammalian Cells. *Gels*. 2022; 8 (11): 695. doi: 10.3390/gels8110695.
88. Bloch K, Lozinsky VI, Galaev IY, Yavriyantz K, Vorobeychik M, Azarov D et al. Functional activity of insulinoma cells (INS-1E) and pancreatic islets cultured in agarose cryogel sponges. *J Biomed Mater Res A*. 2005; 75: 802–809. doi: 10.1002/jbm.a.30466.
89. Lozinsky VI, Damshkaln LG, Bloch RO, Vardi P, Grinberg NV, Burova TV et al. 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: 3046–3062. doi: 10.1002/app.27908.
90. Minardi S, Guo M, Zhang X, Luo X. An elastin-based vasculogenic scaffold promotes marginal islet mass engraftment and function at an extrahepatic site. *J Immunol Regen Med*. 2019; 3: 1–12. doi: 10.1016/j.regen.2018.12.001.
91. Севастьянов ВИ, Григорьев АМ, Басок ЮБ, Курсанова ЛА, Василец ВН, Малкова АП и др. Биосовместимые и матричные свойства полилактидных губок. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (2): 82–90. Sevastianov VI, Grigoriev AM, Basok YuB, Kirsanova LA, Vasilets VN, Malkova AP et al. Biocompatible and matrix properties of polylactide scaffolds. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 82–90. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2018-2-82-90.
92. Pinkse GG, Bouwman WP, Jiawan-Lalai R, Terpstra OT, Bruijn JA, de Heer E. Integrin signaling via RGD peptides and anti-beta1 antibodies confers resistance to apoptosis in islets of Langerhans. *Diabetes*. 2006; 55 (2): 312–317. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db04-0195.
93. Sevastianov VI, Basok YB, Kirsanova LA, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA et al. A Comparison of the Capacity of Mesenchymal Stromal Cells for Cartilage Regeneration Depending on Collagen-Based Injectable Biomimetic Scaffold Type. *Life (Basel)*. 2021; 11 (8): 756. doi: 10.3390/life11080756.
94. Hamamoto Y, Fujimoto S, Inada A, Takehiro M, Nabe K, Shimono D et al. Beneficial effect of pretreatment of islets with fibronectin on glucose tolerance after islet transplantation. *Horm Metab Res*. 2003; 35 (8): 460–465. doi: 10.1055/s-2003-41802.
95. Yeo GC, Mithieux SM, Weiss AS. The elastin matrix in tissue engineering and regeneration. *Current Opinion in Biomedical Engineering*. 2018; 6: 27–32. doi: 10.1016/j.cobme.2018.02.007.
96. Mendibil U, Ruiz-Hernandez R, Retegi-Carrion S, Garcia-Urquia N, Olalde-Graells B, Abarrategi A. Tissue-Specific Decellularization Methods: Rationale and Strategies to Achieve Regenerative Compounds. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 5447. doi: 10.3390/ijms21155447.
97. Rabbani M, Zakian N, Alimoradi N. Contribution of Physical Methods in Decellularization of Animal Tissues. *Journal of Medical Signals & Sensors*. 2021; 11 (1): 1. doi: 10.4103/jmss.JMSS_2_20.
98. Пономарева АС, Баранова НВ, Курсанова ЛА, Бубенцова ГН, Немец ЕА, Милосердов ИА, Севастьянов ВИ. Определение оптимального режима децеллюляризации поджелудочной железы с учетом морфологических особенностей панкреатической ткани. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (1): 64–71. Ponomareva AS, Baranova NV, Kirsanova LA, Bubentsova GN, Nemets EA, Miloserdov IA, Sevastianov VI. Determining the optimal pancreatic decellularization protocol, taking into account tissue morphological features. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022; 24 (1): 64–71. doi: 10.15825/1995-1191-2022-1-64-71.
99. 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*. 2023; 24: 119. doi: 10.3390/ijms24010119.28.
100. Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Belova AD, Kirsanova LA, Nikolskaya AO et al. A Tissue-Engineered Construct Based on a Decellularized Scaffold and the Islets of Langerhans: A Streptozotocin-Induced Diabetic Model. *Life (Basel)*. 2024; 14 (11): 1505. doi: 10.3390/life14111505.
101. Peloso A, Urbani L, Cravedi P, Katari R, Maghsoudlou P, Fallas MEA et al. The human pancreas as a source of pro-tolerogenic extracellular matrix scaffold for a new generation bio-artificial endocrine pancreas. *Ann Surg*. 2016; 264 (1): 169–179. doi: 10.1097/SLA.0000000000001364.
102. Пономарева АС, Курсанова ЛА, Баранова НВ, Сургученко ВА, Бубенцова ГН, Басок ЮБ и др. Децеллюляризация фрагмента донорской поджелудочной железы для получения тканеспецифического матрикса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 123–133. Ponomareva AS, Kirsanova LA, Baranova NV, Surguchenko VA, Bubentsova GN, Basok YuB et al. Decellularization of donor pancreatic fragment to obtain a tissue-specific matrix scaffold. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 123–133. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-123-133.
103. Elebring E, Kuna VK, Kvarnstrom N, Sumitran-Holgersson S. Cold-perfusion decellularization of whole-organ porcine pancreas supports human fetal pancreatic cell attachment and expression of endocrine and exocrine markers. *J Tissue Eng*. 2017; 8: 2041731417738145. doi: 10.1177/2041731417738145.
104. 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/acb7bf.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, White LJ, Badyalak SF. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function. *Acta Biomater.* 2017; 49: 1–15. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.068.
110. Lozinsky VI. Cryostructuring of Polymeric Systems. 50.† Cryogels and Cryotropic Gel-Formation: Terms and Definitions. *Gels.* 2018; 4: 77. doi: 10.3390/gels4030077.
111. Kim JY, Sen T, Lee JY, Cho D-W. Degradation-controlled tissue extracellular sponge for rapid hemostasis and wound repair after kidney injury. *Biomaterials.* 2024; 307: 122524. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122524.
112. Borg DJ, Welzel PB, Grimmer M, Friedrichs J, Weigelt M, Wilhelm C et al. Macroporous biohybrid cryogels for co-housing pancreatic islets with mesenchymal stromal cells. *Acta Biomater.* 2016; 44: 178–187. doi: 10.1016/j.actbio.2016.08.007.

Статья поступила в редакцию 14.04.2025 г.

The article was submitted to the journal on 14.04.2025

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%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																										
Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																										

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО комплектов																								
на 2025 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																										
Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																										

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-160-172

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.В. Семенова, Б.Л. МIRONKOV, Я.Л. Поз, А.Г. СтрОКОВ

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ТПН можно разделить на традиционные (немодифицируемые: мужской пол, возраст старше 65 лет для мужчин и старше 75 лет для женщин, отягощенная наследственность; модифицируемые: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение, ожирение, малоактивный образ жизни), «почечные» (анемия, хроническая гипергидратация, минерально-костные нарушения, хроническое воспаление, электролитные нарушения, оксидативный стресс) и специфичные для пациентов после трансплантации почки (иммуносупрессивная терапия, нарушения функции пересаженной почки). Факторы риска, связанные с почечной патологией и иммуносупрессивной терапией после трансплантации почки, играют ключевую роль, сопоставимую с традиционными факторами риска ССЗ. Раннее выявление и коррекция этих факторов являются критически важными для профилактики развития ССЗ в данной популяции пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, диализ.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

Yu.V. Semenova, B.L. Mironkov, Ya.L. Poz, A.G. Strokov

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

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD). The risk factors for CVD in this population can be categorized into three main groups: traditional (non-modifiable factors such as male gender, age over 65 years in men and over 75 years in women, and a family history of cardiovascular disease; modifiable factors encompass hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, obesity, and physical inactivity), renal-specific (anemia, chronic fluid overload, mineral and bone disorders, chronic inflammation, electrolyte imbalances, and oxidative stress), and transplant-specific (immunosuppressive therapy and graft dysfunction). Risk factors related to renal pathology and immunosuppressive therapy following kidney transplantation play a role comparable in significance to traditional CVD risk factors. Early detection and management of these factors are critical for reducing CVD incidence in this patient population.

Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular risk factors, chronic kidney disease, end-stage renal disease, dialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой глобальную проблему здравоохранения, распространение которой в последние десятилетия приобрело масштабы пандемии. Численность пациентов

с ХБП составляет более 850 миллионов (около 10% населения Земли), что вдвое превышает количество пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) [1].

Число пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), нуждающихся в заместитель-

Для корреспонденции: Семенова Юлия Викторовна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (85) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

Corresponding author: Yulia Semenova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (85) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

Таблица 1

Факторы риска ССЗ у пациентов с ТПН
CVD risk factors in ESRD patients

Традиционные факторы риска ССЗ [8]	Немодифицируемые: – мужской пол – возраст: высокий 10-летний сердечно-сосудистый риск для мужчин старше 65 лет и женщин старше 75 лет – отягощенная наследственность Модифицируемые: – артериальная гипертензия (АГ) – СД – дислипидемия – курение – ожирение – малоактивный образ жизни
«Почечные» факторы риска ССЗ	– анемия – хроническая гипергидратация – минерально-костные нарушения – хроническое воспаление – электролитные нарушения – оксидативный стресс
Факторы риска ССЗ после трансплантации почки	– иммуносупрессивная терапия – нарушения функции пересаженной почки

ной почечной терапии (ЗПТ), согласно различным источникам, составляет от 4,902 до 7,083 млн человек во всем мире и продолжает увеличиваться [2]. В России также отмечается прогрессивный рост числа пациентов, нуждающихся в ЗПТ. Согласно данным Российского регистра ЗПТ, в 2009 году в Российской Федерации ЗПТ получали 24 195 больных (170,5 больного/млн населения) [3], а в 2024 году этот показатель вырос до 74 238 (499 больных/млн) [4].

Несмотря на то что трансплантация почки ассоциируется с лучшими показателями выживаемости и качества жизни, около 80% пациентов с ТПН находятся на диализе. Это обусловлено дефицитом донорских органов. В 2023 году в мире было выполнено 111 135 трансплантаций почки [5], из них 1817 – в Российской Федерации [6]. По состоянию на начало 2025 года в России насчитывалось 15 240 пациентов с функционирующим почечным трансплантатом [4].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с ХБП, особенно у больных с ТПН [7]. Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ТПН можно разделить на традиционные [8], «почечные» и специфичные для пациентов после трансплантации почки (табл. 1).

ФАКТОРЫ РИСКА ССЗ ПРИ ТПН

Учитывая, что традиционные факторы риска ССЗ у пациентов с ТПН не отличаются от таковых в общей популяции и широко освещены в научной литературе [8], в настоящей работе основное внимание уделено «почечным» факторам и факторам, характерным для пациентов после трансплантации почки.

Анемия

Анемия, являющаяся одним из наиболее распространенных осложнений ХБП, развивается вследствие снижения продукции эритропоэтина, уменьшения продолжительности жизни эритроцитов и других факторов. Являясь установленным фактором риска ССЗ, анемия вызывает морфологические и функциональные изменения, включая гипертрофию/дилатацию левого желудочка (ЛЖ), диастолическую дисфункцию, нарушения ритма сердца и сердечную недостаточность (СН) [9].

Международное исследование DOPPS выявило, что примерно у 47% пациентов, находящихся на диализе, наблюдалось снижение уровня гемоглобина (Hb) менее 110 г/л, а 84% больных получали лечение препаратами эритропоэтина (ЭПО). В соответствии с данными этого же исследования концентрация Hb в диапазоне 110–120 г/л была связана со снижением смертности и частоты госпитализаций [10].

В то же время было показано, что повышение уровня Hb до более высоких значений (≥ 135 г/л) сопряжено с увеличением риска развития комбинированных сердечно-сосудистых осложнений [11].

Применение препаратов ЭПО с достижением уровня Hb ~ 130 г/л увеличивало риски инсульта, более агрессивного течения АГ, тромбоза сосудистого доступа по сравнению с достижением уровня Hb ~ 101 г/л [12].

Согласно клиническим рекомендациям KDOQI и KDIGO, терапия препаратами ЭПО может быть начата при уровне Hb 90–100 г/л с целью предотвращения падения уровня Hb ниже 90 г/л. Не рекомендуется использовать препараты ЭПО для поддержания уровня Hb выше 115 г/л или для намеренного его повышения более 130 г/л [13, 14]. Достижение целевого уровня Hb рекомендуется контролировать, ориентируясь на клинические проявления и сопутствующие заболевания пациента. Аналогичного подхода придерживаются рекомендации по лечению анемии при ХБП, утвержденные Минздравом России [15]. Основной задачей применения препаратов ЭПО является снижение потребности в гемотрансфузиях [9].

После трансплантации почки анемия выявляется у 20–60% пациентов, чаще всего в раннем посттрансплантационном периоде (до 2 месяцев после операции) [16]. Основные причины развития анемии у пациентов после трансплантации почки [17] представлены в табл. 2.

Посттрансплантационная анемия (уровень Hb ниже 110 г/л через 3 месяца после трансплантации почки) ассоциирована с развитием застойной СН, ухудшением выживаемости трансплантата и паци-

Таблица 2

Основные причины развития анемии у пациентов после трансплантации почки [17]

Main causes of anemia in patients after kidney transplantation [17]

В раннем посттрансплантационном периоде
– кровопотеря во время операции
– прекращение терапии ЭПО
– дефицит железа
– угнетение кроветворной функции костного мозга на фоне индукционной иммуносупрессивной терапии
– резистентность к ЭПО, обусловленная инфекционными или воспалительными процессами, а также применение некоторых лекарственных препаратов (включая микофенолата мофетил)
В позднем посттрансплантационном периоде
– сниженная продукция эндогенного эритропоэтина вследствие дисфункции трансплантата
– резистентность к ЭПО на фоне вторичного гиперпаратиреоза
– хронические воспалительные заболевания

ента, а также с более высокой частотой острого отторжения [18].

Лечение посттрансплантационной анемии у реципиентов почки следует начинать с назначения ЭПО при уровне Нб ниже 110 г/л для достижения целевых показателей Нб 110–120 г/л [16].

Хроническая гипергидратация

Гипергидратация представляет собой один из ключевых патогенетических факторов, определяющих прогрессирование ХБП и исходы заболевания. В многочисленных обсервационных исследованиях продемонстрировано, что избыточная гидратация у пациентов, получающих диализ, существенно увеличивает риск смерти и развития ССЗ [19, 20].

Основной проблемой как в клинической практике, так и при проведении научных исследований является количественная оценка степени гипергидратации у конкретного пациента. Эта проблема частично решена за счет широкого внедрения биоимпедансного анализа (БИА), позволяющего оценивать, в частности, объем общей жидкости организма, а также внутри- и внеклеточной жидкости [21, 22]. Методики БИА используются практически во всех современных исследованиях, посвященных проблеме гидратации.

Установлено, что гипергидратация ассоциирована с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [23] и повышенной смертностью [24] уже на додиализных стадиях ХБП, вне зависимости от ее выраженности. У пациентов с ХБП 4–5-й стадий гипергидратация связана не только с высокой смертностью, но и с увеличением ССЗ [25].

Несколько метаанализов подтвердили, что гипергидратация у пациентов с ТПН, получающих ЗПТ, является независимым фактором риска общей смертности, а также повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [26–28]. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что гипергидратация ассоциирована с ГЛЖ, диастолической дисфункцией, снижением сердечного выброса, эндотелиальной дисфункцией, повышением жесткости сосудистой стенки крупных артерий [29, 30], а также способствует хроническому воспалению [31]. Даже при отсутствии явных проявлений сердечно-сосудистой патологии и после коррекции данных при статистической обработке гипергидратация остается независимым фактором риска, ухудшающим прогноз у пациентов с ТПН.

Подобная зависимость отмечается как у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе (ПД) [32], так и у больных, получающих гемодиализ [33].

У пациентов на ПД гипергидратация носит преимущественно персистирующий характер, что связано с неточной оценкой «сухого веса» или недостаточным объемом ультрафильтрации. У больных на программном гемодиализе гипергидратация может быть комбинированной, сочетая персистирующий и интермиттирующий компоненты. Персистирующая гипергидратация при правильной оценке статуса гидратации пациента на программном гемодиализе обычно отсутствует. Однако, поскольку у большинства гемодиализных пациентов отмечается практически полная утрата почечной функции, включая водовыделительную, потребляемая жидкость накапливается между сеансами диализа. Наиболее значимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов на гемодиализе отмечаются в конце трехдневного междиализного промежутка, когда интермиттирующая гипергидратация достигает максимальной величины [34, 35].

Исследования показывают, что превышение определенной пороговой величины междиализной прибавки в весе, обычно оцениваемой как 15% внеклеточного объема жидкости, существенно повышает показатели смертности [36]. Следовательно, при фиксированной продолжительности сеанса диализа массивная междиализная прибавка в весе обуславливает более высокую скорость ультрафильтрации, которая также ассоциируется с повышением смертности [37]. Объемная ультрафильтрация, проводимая с высокой скоростью, даже при отсутствии клинически значимых осложнений, таких как интрадиализная гипотензия, может приводить к «оглушению» миокарда, проявляющемуся возникновением зон гипокинезии, а при длительной экспозиции – к развитию систолической дисфункции, СН и увеличению смертности [38, 39].

Минимизация величины интермиттирующей гипергидратации тесно связана с оптимизацией баланса натрия у пациентов на программном гемодиализе, что достигается посредством диетических ограничений и индивидуального подбора состава диализирующего раствора [40].

Для оценки статуса гидратации у пациентов, получающих диализное лечение, за последнее десятилетие все более активно используется и изучается ультразвуковое исследование (УЗИ) легких, при котором при увеличении содержания воды в легочном интерстиции выявляется появление так называемых комет, или В-линий [41]. Ряд исследований продемонстрировал взаимосвязь количества выявляемых В-линий с результатами лечения у больных на гемодиализе [42]. Важно отметить, что результаты УЗИ легких часто не совпадают с данными БИА. Это может быть обусловлено тем, что БИА рассматривает всю внеклеточную жидкость как единый объем, не разделяя ее на интерстициальную и внутрисосудистую, в то время как на появление В-линий помимо гипергидратации может влиять дисфункция ЛЖ и застойные явления в системе легочной циркуляции [43, 44]. То есть БИА в большей степени отражает уровень гидратации, а УЗИ легких – волемию. Тем не менее, учитывая доступность и неинвазивный характер УЗИ легких, данная методика требует дальнейшего изучения и может стать одним из стандартных методов в рутинной клинической практике.

Таким образом, гипергидратация является одним из наиболее значимых факторов, определяющих развитие сердечно-сосудистой патологии и ухудшение выживаемости у пациентов с ТПН. Устранение персистирующей и интермиттирующей гипергидратации, для чего необходимы точные методы оценки статуса гидратации, минимизация междиализной прибавки в весе у больных на программном гемодиализе и обеспечение неосложненной ультрафильтрации, на сегодняшний день остается не до конца решенной проблемой, требующей дальнейших исследований и разработки эффективных подходов.

Минерально-костные нарушения

Почка играет ключевую роль в регуляции минерально-костного обмена (рис. 1). Согласно современным представлениям, при снижении массы функционирующих нефронов и развитии ХБП, во-первых, нарушается обмен витамина D с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии [45], а во-вторых, снижается экспрессия гена α -Клото в дистальных почечных канальцах, что нарушает функционирование фактора роста фибробластов 23 (FGF23) как фосфотонина, и как следствие, приводит к задержке неорганического фосфата в организме [46].

В качестве компенсаторного механизма происходит увеличение продукции FGF23 в костной ткани, а затем, вследствие подавления активности 25-гидрокситамина D-гидроксилазы под воздействием

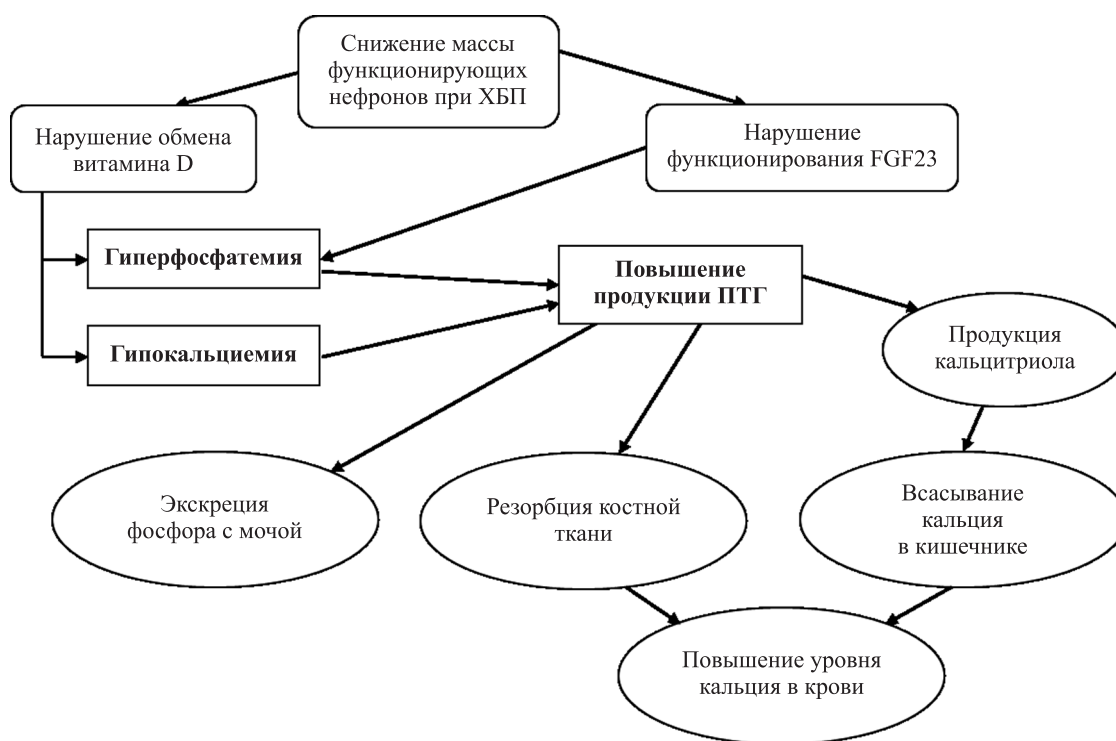


Рис. 1. Минерально-костные нарушения при ХБП

Fig. 1. Mineral and bone disorders in CKD

FGF23, и соответственно, снижения выработки кальцитриола, – повышение продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) [47].

Одновременное воздействие FGF23 и ПТГ блокирует реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах, усиливая его экскрецию с мочой. ПТГ, кроме того, вызывает резорбцию костной ткани и поддерживает продукцию кальцитриола, что способствует адекватному всасыванию кальция в кишечнике и повышению уровня кальция в крови [48].

При дальнейшей утрате почечной ткани эти компенсаторные механизмы утрачивают свою эффективность, что приводит к характерным для ТПН минерально-костным нарушениям, оказывающим значительное патологическое воздействие на ССС.

Гиперфосфатемия, согласно результатам многочисленных исследований, ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркты миокарда, инсульты, СН, внезапную смерть и заболевания периферических артерий [49, 50]. Установлено, что гиперфосфатемия вызывает эндотелиальную дисфункцию и участвует в развитии кальцификации ССС [51]. Кроме того, гиперфосфатемия является причиной повышения концентраций ПТГ, связанного с высоким риском смерти от ССЗ [52]. Повышенные концентрации FGF23 также ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП. Предполагается, что ПТГ и FGF23 оказывают прямое воздействие на кардиомиоциты, вызывая ГЛЖ [53].

Гипокальциемия, характерная для нарушений минерально-костного обмена, ассоциированных с ХБП, связана с артериальной гипотензией, развитием застойной СН и нарушениями сердечного ритма. При гипокальциемии также наблюдается удлинение интервала QT, что увеличивает риск желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [54, 55]. В то же время у больных с ХБП может наблюдаться избыточная нагрузка кальцием, особенно при применении кальций-содержащих фосфатбиндеров и активных форм витамина D. Это может ускорять образование и созревание кальципротеиновых частиц, приводя к прогрессированию кальцификации ССС и атеросклероза. Эктопические кальцификаты в проводящей системе сердца увеличивают риск фатальной брадикардии [56].

При выраженной почечной недостаточности снижается экспрессия гена α -Клото и продукция кальцитриола, обладающих кардиопротективным действием [57, 58]. Кроме того, при ХБП нередко отмечается дефицит магния, в то время как ряд исследований свидетельствует о его способности замедлять и даже приостанавливать процессы кальцификации ССС [59].

Внекостная кальцификация, затрагивающая ССС, является основным проявлением минерально-костных нарушений и в значительной степени определяет повышенный риск смерти при ХБП [60]. Кальцификация поражает прежде всего средний слой артериальной стенки и клапаны сердца. Согласно современным представлениям, основным патологическим механизмом является формирование кальций-фосфорных частиц, включающих фетуин-1 и другие протеины, под воздействием которых происходит трансформация гладкомышечных клеток артерий, в ходе которой они приобретают характеристики остеобластных клеток и способность синтезировать костный матрикс внутри стенки сосуда [61]. Эти частицы также увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, потенцируют процесс кальцификации [51].

Актуальные подходы к коррекции минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП направлены на приведение концентраций основных модуляторов минерального обмена к рекомендуемым значениям. В этом отношении положительно зарекомендовали себя многие препараты и их комбинации, включая фосфат-связывающие препараты, препараты витамина D (в том числе активные формы), кальцимитетики и бисфосфонаты [62]. Однако их эффективность оказалась недостаточной для оказания влияния на общую или сердечно-сосудистую смертность [62, 63]. Таким образом, несмотря на четкую связь между нарушениями минерального обмена у пациентов с ТПН и сердечно-сосудистой смертностью, подтвержденную данными когортных исследований, значимого положительного влияния препаратов, корригирующих биохимические изменения, на исходы не было зафиксировано [63].

Воспаление

Прогрессирование ХБП напрямую связано с системным воспалением и оксидативным стрессом, что приводит к многочисленным осложнениям, таким как нарушение питания, атеросклероз, кальцификация сосудистой стенки, СН, анемия, нарушения минерально-костного обмена, а также к повышенной смертности от ССЗ. Снижение функции почек вызывает накопление конечных продуктов гликирования и прооксидантов, приводя к оксидативному повреждению, активации мононуклеарных клеток и стимуляции воспалительного ответа [64].

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с ТПН обусловлен не только увеличением их продукции, но и нарушением выведения. Само состояние уремии, сопутствующие заболевания, генетическая предрасположенность и факторы, связанные с образом жизни, способствуют поддержанию подострого воспалительного ответа. Использование центральных венозных катете-

ров (ЦВК) для сосудистого доступа, контакт крови с диализными мембранами и другими компонентами экстракорпорального контура, возможное поступление бактериального эндотоксина вследствие контаминации диализирующего раствора и обратной фильтрации в диализаторе, инфицирование катетера и перитонит при перитонеальном диализе – все эти факторы могут вызывать персистирующую воспалительную реакцию (рис. 2) [65].

Отмечается четкая положительная корреляция между клиренсом креатинина и концентрациями различных провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (IL)-6, на различных стадиях ХБП. Согласно исследованию K. Durlacher-Betzer et al., IL-6 необходим для повышения экспрессии FGF23 при уремии, уровень которого тесно связан со смертностью [66].

Хроническая гипергидратация, характерная для больных с ТПН, вызывает отек стенки кишечника и транслокацию бактерий и эндотоксинов, что приводит к активации иммунного ответа и увеличению продукции воспалительных цитокинов. Кроме того, ввиду снижения функции почек большая часть выведения мочевины осуществляется микрофлорой кишечника, что способствует повышенному обра-

зованию гидроксида аммония и повышению pH кишечника. Это приводит к изменению состава микрофлоры, и как следствие, к размножению большого количества патогенных бактерий, способствующих развитию воспалительных процессов [67].

Липополисахаридсвязывающий белок (LBP) – ре-агент острой фазы, опосредующий иммунные реакции, запускаемые микробными продуктами. По данным Paik Seong Lim et al., у больных на программном гемодиализе наблюдалась значимая положительная корреляция между уровнем LBP, концентрациями С-реактивного белка (СРБ), IL-6 и растворимого CD14 [68]. Впоследствии была продемонстрирована независимая связь концентрации LBP в сыворотке крови и риска возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе [69].

Свой вклад в развитие хронического воспаления вносят сопутствующие заболевания, такие как застойная СН, СД, АГ и возрастные изменения иммунного ответа [70]. У пациентов с СД повышены плазменные концентрации IL-1, IL-6, IL-18, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), ICAM-1, VCAM-1, NF- κ B [71]; АГ связана с повышением IL-6, VCAM и ICAM-1 [72], ожирение – с повышением IL-18, IL-1 β

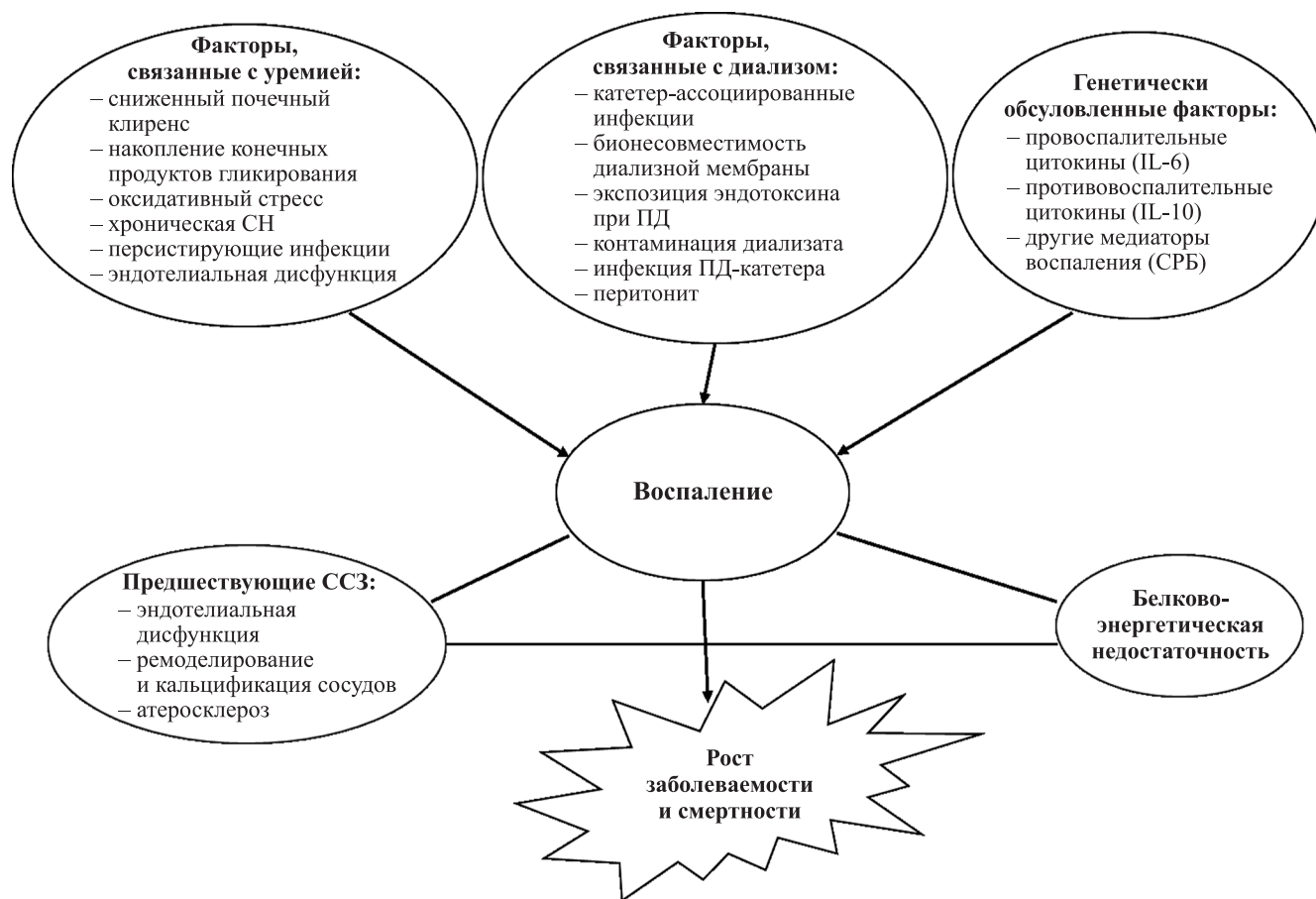


Рис. 2. Причины и следствия воспаления у больных с ТПН [65]

Fig. 2. Causes and consequences of inflammation in ESRD patients [65]

и TNF- α [73]. Отдельную роль в стимуляции воспалительного ответа играют острые и хронические инфекции, в частности пародонтиты [74], вирусные гепатиты, перитониты у больных на перитонеальном диализе [75].

Патофизиология воспаления может варьировать у пациентов с ХБП различной генетической принадлежности. Так, A. Losito et al. продемонстрировали связь между полиморфизмом промотора IL-6 -174G/C, AG и ГЛЖ у пациентов, находящихся на гемодиализе, особенно у пациентов с СД [76]. Позднее R. Sharma et al. показали связь полиморфизма в промоторной области провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-альфа, а также регуляторного монокина IL-10 с развитием ТПН, синдрома недостаточности питания и воспаления, коморбидностью и риском летального исхода у пациентов на программном гемодиализе [77].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что кальциноз сосудов выявляется у 30–70% взрослых пациентов с ХБП [78] и даже у почти 15% детей с уремией [79]. Для пациентов с ТПН характерны повышенная жесткость артерий, в частности аорты, общей сонной артерии и церебральных сосудов [80], а также артериальная дисфункция в виде нарушения NO-зависимой вазодилатации [81] и увеличения скорости распространения пульсовой волны [82].

Воспалительные клетки накапливаются в формирующихся атеросклеротических бляшках и аортальном клапане, что указывает на тесную связь между системным воспалением и кальцинозом сосудов. Это происходит из-за отложения в интима артерий кристаллов фосфата кальция, подобных тем, которые минерализуют кость. Nadra et al. [83] показали, что макрофаги человека, подвергшиеся воздействию кристаллов кальций-фосфата в культуре, захватывают кристаллы в вакуолях и высвобождают воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α [TNF- α], IL-1 β и IL-8) по протеинкиназа-C-зависимому пути. Кроме того, макрофаги способны высвобождать матриксные везикулы, богатые аннексином V и щелочной фосфатазой, обладающие высокой кальцифицирующей способностью [84]. Активатор рецептора лиганда NF- κ B (RANKL) представляет собой мембраносвязанный или растворимый цитокин, необходимый для дифференцировки остеокластов, тогда как остеопротегерин маскирует активность RANKL. Он может стимулировать воспаление в атеросклеротических бляшках, и это, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию и осложнениям атеросклероза, что указывает на порочный круг взаимосвязанных процессов: воспаления и кальцификации артерий [85].

Фетуин-А, гликопротеин с молекулярной массой около 60 кДа, синтезируется гепатоцитами и является

наиболее мощным циркулирующим ингибитором кальцификации, препятствующим образованию гидроксипатита. Повышенный уровень провоспалительных молекул может приводить к снижению уровня фетуина А в крови, что связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и ухудшением исходов у пациентов с ХБП [86].

Данные ряда авторов указывают на роль воспаления в процессе атерогенеза, поэтому связь воспаления с ССЗ очевидна не только у пациентов с почечной недостаточностью, но и в общей популяции [87]. Согласно исследованию JUPITER, снижение уровня высокочувствительного СРБ (hs-CRP) после приема розувастатина было связано со значительно более низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, даже при нормальной концентрации холестерина [88]. По данным K. Nishi et al., уровни пентраксина 3, высокочувствительного СРБ и фактора некроза опухоли α (TNF- α) были значительно выше у пациентов с ХБП и ССЗ, чем у пациентов без ССЗ. Согласно результатам исследования Jia Sun et al., концентрации IL-6 и VCAM-1 в крови являются независимыми предикторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также смерти от всех причин у пациентов на программном гемодиализе [89].

Все эти исследования свидетельствуют о несомненной связи воспаления с развитием ССЗ у больных с ХБП.

После трансплантации почки, по мере восстановления ее функции, показатели ряда маркеров воспаления могут претерпевать значимые изменения, что, в свою очередь, влияет на риск развития сердечно-сосудистой патологии. M.I. Yilmaz et al. показали, что после трансплантации почки со снижением уровней СРБ и FGF23 значительно уменьшается и толщина комплекса «интима-медиа» (–22%, 95% ДИ от –24 до –20%, $p = 0,001$) [90]. Результаты двухлетнего исследования C. Kensinger et al. свидетельствуют о том, что эндотелиальная функция также улучшается после трансплантации почки и сохраняется стабильной в течение двух лет после операции [91].

Оксидативный стресс

Усиленный оксидативный стресс ассоциирован с повышенным риском ССЗ среди пациентов с ТПН. Почки являются одним из основных источников антиоксидантных ферментов, в том числе глутатионпероксидазы, поэтому их повреждение у пациентов с ТПН ассоциировано со снижением уровня этих ферментов, а также с повышением уровня прооксидантов. Уремические токсины также играют важную роль в развитии оксидативного стресса за счет активации островоспалительных полиморфно-ядерных лейкоцитов, моноцитов/макрофагов, лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Процедура диализа

может способствовать оксидативному стрессу за счет выведения антиоксидантов и активации лейкоцитов, продуцирующих активные формы кислорода. Таким образом, у пациентов с ТПН наблюдается антиоксидантно-прооксидантный дисбаланс, который в итоге приводит к эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению, и как следствие, прогрессирующую кардиального фиброза [92].

Было высказано предположение о положительном влиянии антиоксидантной терапии на сердечно-сосудистые исходы у диализных пациентов. Исследования показали, что низкомолекулярное тиолсодержащее вещество с антиоксидантными свойствами, N-ацетилцистеин, а также антиоксиданты β -каротин и витамины А, С, Е продемонстрировали способность снижать риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших лечение гемодиализом [92].

Электролитные нарушения

Почки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза, непрерывно регулируя выведение и реабсорбцию электролитов и продуктов метаболизма. Нарушение фильтрационной функции почек при ХБП и неэффективность диализа у пациентов с ТПН приводят к нестабильности электролитного баланса в крови. Как гиперкалиемия, так и гипокалиемия связаны с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ТПН [93].

Гиперкалиемия часто наблюдается у пациентов с ТПН на гемодиализе и вызывает характерные изменения на ЭКГ, включая заострение зубцов Т, сглаживание зубцов Р и расширение комплекса QRS. Она является причиной брадиаритмий, нарушений проводимости, асистолии и желудочковых аритмий. Гиперкалиемия может быть частью порочного круга (циклического процесса), известного как BRASH-синдром, который включает брадикардию, почечную недостаточность, атриовентрикулярную блокаду, шок и гиперкалиемию. В этом процессе как брадикардия, так и гиперкалиемия могут быть медикаментозно индуцированы, например, при применении бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов

для лечения аритмий, в том числе фибрилляции предсердий у пожилых пациентов [94].

Гипокалиемия чаще встречается у пациентов с ТПН на ПД. По данным S.C. Ribeiro et al., уровень калия ниже 3,5–4 ммоль/л ассоциировался с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности, а также смертности от инфекционных заболеваний, не связанных с перитонеальным диализом [95].

Среди электролитных нарушений, характерных для пациентов на диализе, значительную роль в развитии сосудистого кальциноза играет гипомагниемия. Доказано, что снижение уровня внутриклеточного магния связано с провоспалительным и проатерогенным повреждением сосудов, обусловленным повышенным образованием активных форм кислорода, цитокинов и активацией эндотелиальных клеток. Установлено, что препараты магния способны замедлять сосудистый кальциноз, вмешиваясь в процессы отложения кристаллов кальция и фосфора в стенках сосудов и остеогенную трансформацию гладкомышечных клеток [96].

Иммуносупрессивная терапия

Стандартные протоколы иммуносупрессивной терапии для профилактики отторжения трансплантата обычно включают комбинацию ингибиторов кальциневрина (таких как такролимус или циклоспорин) с ингибиторами пуринового метаболизма (микофенолата мофетил или азатиоприн) или ингибиторами передачи пролиферативного сигнала (эверолимус или сиролимус), часто с использованием глюкокортикостероидов (ГКС) [97].

Нежелательные эффекты иммуносупрессивных препаратов способствуют развитию ССЗ (табл. 3). К ним относятся, в частности, развитие посттрансплантационного СД (ингибиторы кальциневрина, ГКС, ингибиторы пролиферативного ответа) и анемии (микофенолата мофетил и азатиоприн) [98]. Ингибиторы кальциневрина могут вызывать ремоделирование сосудов и ГЛЖ, в то время как ингибиторы пролиферативного ответа и ингибиторы пуринового метаболизма продемонстрировали васкуло- и кардиопротективное действие в некоторых исследованиях.

Таблица 3

Побочные эффекты иммуносупрессии [99]
Side effects of immunosuppressive therapy [99]

Группы иммуносупрессивных препаратов	АГ	Дислипидемия	Ремоделирование сосудов, гипертрофия левого желудочка	СД	Анемия
Ингибиторы кальциневрина	+	+	+	+	
Ингибиторы передачи пролиферативного сигнала	–	+	–	+	
Ингибиторы пуринового метаболизма	–		–		+
ГКС	+	+		+	

Дислипидемия ассоциирована с применением ГКС, ингибиторов кальциневрина и ингибиторов пролиферативного ответа, но не ингибиторов пуринового метаболизма. Артериальную гипертензию вызывают ингибиторы кальциневрина и ГКС, а ингибиторы пролиферативного ответа и ингибиторы пуринового метаболизма, согласно некоторым данным, обладают вазодилатирующим эффектом [99].

Нарушение функции пересаженной почки

Дисфункция почечного трансплантата является значимым независимым фактором риска развития ССЗ, обусловленным прогрессированием АГ, анемии, дислипидемии и гипергомоцистеинемии. Согласно данным литературы, через год после трансплантации почки хроническая болезнь почечного трансплантата 3-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²) выявлялась у 60% пациентов, а 4-й стадии (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) – у 15% пациентов [100].

«Почечные» факторы риска ССЗ проявляются по мере прогрессирования дисфункции почечного трансплантата – при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², и особенно – ниже 45 мл/мин/1,73 м². Результаты исследования FAVORIT продемонстрировали, что риски развития ССЗ и общей смертности связаны со снижением СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м², при этом не наблюдалось значимого увеличения рисков при более высоких значениях СКФ. У пациентов с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² каждое увеличение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 15% [101].

Протеинурия более 1 г/сут выявляется у 20% пациентов после трансплантации почки [102]. G. Fernandez-Fresnedo et al. в своем исследовании показали, что персистирующая протеинурия удваивает риск развития ССЗ и общей смертности у реципиентов почечного трансплантата [103].

Несмотря на широкое применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с ХБП и протеинурией, убедительная доказательная база, подтверждающая эффективность этой терапии у реципиентов почки, отсутствует. Систематический обзор 21 исследования с участием 1549 пациентов продемонстрировал эффективность блокаторов РААС в снижении протеинурии после трансплантации почки. Однако короткий период наблюдения (медиана 27 месяцев) не позволил оценить отдаленный прогноз для трансплантата и пациента [104]. Более поздний систематический обзор той же категории пациентов не выявил влияния блокаторов РААС на выживаемость реципиентов почки [105]. Ретроспективное исследование с участием 39 251 ре-

ципиента почки показало, что применение блокаторов РААС не снижает риск сердечно-сосудистой смерти по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [106]. Тем не менее современные клинические рекомендации указывают на использование блокаторов РААС для лечения протеинурии у пациентов после трансплантации почки, учитывая их способность уменьшать экскрецию белка почками [107].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный обзор подчеркивает многофакторный характер сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ТПН. Факторы риска, связанные с почечной патологией и иммуносупрессивной терапией после трансплантации почки, играют ключевую роль, сопоставимую с традиционными факторами риска ССЗ. Раннее выявление и коррекция этих факторов являются критически важными для профилактики развития ССЗ в данной популяции пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney international*. 2019 Nov 1; 96 (5): 1048–1050.
2. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019; 1165: 3–15.
3. Бикбов БТ, Томили娜 НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (3): 150–264. Bikbov BT, Tomilina NA. Status of renal replacement therapy in ESRD patients of Russian Federation in 1998–2009 Report of Russian RRT Register. *Nephrology and Dialysis*. 2011; 13 (3): 150–264. (In Russ.).
4. Шилов ЕМ, Шилова ММ, Румянцев ЕИ, Батюшин ММ, Бевзенко АЮ, Бельских АН и др. Нефрологическая служба Российской Федерации 2024: Часть I. Заместительная почечная терапия. *Клиническая нефрология*. 2005; (1): 6–17. Shilov EM, Shilova MM, Rumyantseva EI, Batyushin MM, Bevzenko AYU, Bel'skikh AN et al. Nefrologicheskaya sluzhba Rossiyskoy Federatsii 2024: Chast' I. Zamestitel'naya pochechnaya terapiya. *Klinicheskaya nefrologiya [Clinical Nephrology]*. 2005; (1): 6–17.
5. Statista [Internet]. [cited 2023 Sep 15]. Kidney transplants worldwide by region 2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/398657/kidney-transplants-by-world-region/>.

6. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024 Jul 19; 26 (3): 8–31. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024 Jul 19; 26 (3): 8–31.
7. Мухин НА, Фомин ВВ, Рогова ИВ, Дамулин ИВ. Хроническая болезнь почек и сосудистая деменция. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (6): 7–10. Mukhin NA, Fomin VV, Rogova IV, Damulin IV. Khronicheskaya bolezni' pochek i sosudistaya dementsiya. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2014; 86 (6): 7–10.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7; 42 (34): 3227–3337.
9. Dev Jegatheesan, Wenling Yang, Rathika Krishnasamy, Carmel M. Hawley, David W Johnson. Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Aspects in Dialysis*. 2017.
10. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2004 Jan; 19 (1): 121–132.
11. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 16; 355 (20): 2085–2098.
12. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*. 2010 Jul 6; 153 (1): 23–33.
13. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013; 62 (5): 849–859.
14. Coyne DW. The KDOQI US commentary on KDIGO anemia guideline and quality of life. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014 Mar; 63 (3): 540.
15. Национальная Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2024. Natsional'naya Assotsiatsiya nefrologov. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya bolezni' pochek (KhBP). 2024. [National Association of Nephrologists. Clinical Guidelines. Chronic Kidney Disease (CKD)].
16. Loncar D, Hodzic S. Cardiovascular Diseases in Patients with Renal Transplantation. *Organ Donation and Transplantation*. 2018.
17. Winkelmayer WC, Chandraker A. Pottransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 3 (Suppl 2): S49–S55.
18. Borrows R, Loucaidou M, Chusney G, Borrows S, Tromp JV, Cairns T et al. Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May; 23 (5): 1728–1734.
19. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation*. 2009 Feb 10; 119 (5): 671–679.
20. Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun; 27 (6): 2404–2410.
21. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006 Sep; 27 (9): 921–933.
22. Woodrow G, Oldroyd B, Turney JH, Davies PS, Day JM, Smith MA. Measurement of total body water by bioelectrical impedance in chronic renal failure. *Eur J Clin Nutr*. 1996 Oct; 50 (10): 676–681.
23. Duan S, Ma Y, Lu F, Zhang C, Guo H, Zeng M et al. High sodium intake and fluid overhydration predict cardiac structural and functional impairments in chronic kidney disease. *Front Nutr*. 2024; 11: 1388591.
24. Vega A, Abad S, Macías N, Aragoncillo I, García-Prieto A, Linares T et al. Any grade of relative overhydration is associated with long-term mortality in patients with Stages 4 and 5 non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2018 Jun; 11 (3): 372–376.
25. Tsai YC, Chiu YW, Tsai JC, Kuo HT, Hung CC, Hwang SJ et al. Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan 7; 10 (1): 39–46.
26. Tabinor M, Elphick E, Dudson M, Kwok CS, Lambie M, Davies SJ. Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 13; 8 (1): 4441.
27. Wang Y, Gu Z. Effect of bioimpedance-defined overhydration parameters on mortality and cardiovascular events in patients undergoing dialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021 Sep; 49 (9): 3000605211031063.
28. Covic A, Ciumanghel AI, Siriopol D, Kanbay M, Dumea R, Gavrilovici C et al. Value of bioimpedance analysis estimated «dry weight» in maintenance dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017 Dec; 49 (12): 2231–2245.
29. Onofriescu M, Siriopol D, Voroneanu L, Hogas S, Nistor I, Apetrii M et al. Overhydration, Cardiac Function and Survival in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0135691.
30. Cheng L, Chang L, Tian R, Zhou J, Luo F, Zhang H. The predictive value of bioimpedance-derived fluid parame-

- ters for cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail.* 2022 Dec; 44 (1): 1192–1200.
31. Reyes-Bahamonde J, Raimann JG, Thijssen S, Levin NW, Kotanko P. Fluid overload and inflammation – a vicious cycle. *Semin Dial.* 2013; 26 (1): 31–35.
 32. Jotterand Drepper V, Kihm LP, Kälble F, Diekmann C, Seckinger J, Sommerer C et al. Overhydration Is a Strong Predictor of Mortality in Peritoneal Dialysis Patients – Independently of Cardiac Failure. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158741.
 33. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug; 28 (8): 2491–2497.
 34. Koutroumbas G, Georgianos PI, Sarafidis PA, Protogerou A, Karpetas A, Vakisianis P et al. Ambulatory aortic blood pressure, wave reflections and pulse wave velocity are elevated during the third in comparison to the second interdialytic day of the long interval in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Dec; 30 (12): 2046–2053.
 35. Tsilonis K, Sarafidis PA, Kamperidis V, Loutradis C, Georgianos PI, Imprialos K et al. Echocardiographic Parameters During Long and Short Interdialytic Intervals in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov; 68 (5): 772–781.
 36. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association.* 2009 May; 24 (5): 1574–1579.
 37. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, Camerini C, Vizzardi V, Parrinello G et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Dec; 22 (12): 3547–3552.
 38. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korshed S, Baker CSR et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan; 3 (1): 19–26.
 39. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 May; 4 (5): 914–920.
 40. Voroneanu L, Gavrilovici C, Covic A. Overhydration, underhydration, and total body sodium: A tricky «ménage à trois» in dialysis patients. *Semin Dial.* 2018 Jan; 31 (1): 21–25.
 41. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, Rastelli S, Castellino P, Tripepi G et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 Jun; 3 (6): 586–594.
 42. Saad MM, Kamal J, Moussaly E, Karam B, Mansour W, Gobran E et al. Relevance of B-Lines on Lung Ultrasound in Volume Overload and Pulmonary Congestion: Clinical Correlations and Outcomes in Patients on Hemodialysis. *Cardiorenal Med.* 2018; 8 (2): 83–91.
 43. Kim HR, Jeon JW, Bae HJ, Shin JA, Ham YR, Na KR et al. Body Fat Plays an Important Role in of Bioimpedance Spectroscopy-Based Dry Weight Measurement Error for Patients with Hemodialysis. *Diagnostics (Basel).* 2021 Oct 15; 11 (10): 1907.
 44. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, Torino C, Garozzo M, Battaglia GG et al. Chest ultrasound and hidden lung congestion in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Sep; 27 (9): 3601–3605.
 45. Freire-Filho WA, Dalboni MA, Elias RM. Effects of aging on chronic kidney disease mineral and bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2025 May 2.
 46. Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec 31; 16 (1): 162–176.
 47. Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb; 5 (2): 286–291.
 48. Segawa H, Shiozaki Y, Kaneko I, Miyamoto K ichi. The Role of Sodium-Dependent Phosphate Transporter in Phosphate Homeostasis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015; 61 Suppl: S119–S121.
 49. Hiyamuta H, Yamada S, Taniguchi M, Tokumoto M, Tsurya K, Nakano T et al. Association of hyperphosphatemia with an increased risk of sudden death in patients on hemodialysis: Ten-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2021 Jan; 316: 25–31.
 50. Shimamoto S, Yamada S, Hiyamuta H, Arase H, Taniguchi M, Tokumoto M et al. Association of serum phosphate concentration with the incidence of intervention for peripheral artery disease in patients undergoing hemodialysis: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2020 Jul; 304: 22–29.
 51. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis.* 2016 Aug; 251: 404–414.
 52. Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, Wang W, Dane-se MD. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec; 8 (12): 2132–2140.
 53. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011 Nov; 121 (11): 4393–4408.
 54. Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, Oka T, Kajimoto S, Kubota K et al. Hidden Hypocalcemia as a Risk Factor for Cardiovascular Events and All-Cause Mortality among Patients Undergoing Incident Hemodialysis. *Sci Rep.* 2020 Mar 10; 10 (1): 4418.
 55. Kim ED, Watt J, Tereshchenko LG, Jaar BG, Sozio SM, Kao WHL et al. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr 18; 20 (1): 133.

56. Xu C, Smith ER, Tiong MK, Ruderman I, Toussaint ND. Interventions To Attenuate Vascular Calcification Progression in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol*. 2022 May; 33 (5): 1011–1032.
57. Charoenngam N, Ponvilawan B, Ungprasert P. Lower circulating soluble Klotho level is associated with increased risk of all-cause mortality in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2020 Aug; 52 (8): 1543–1550.
58. Kaur G, Singh J, Kumar J. Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Dec; 34 (12): 2509–2522.
59. Vermeulen EA, Vervloet MG. Magnesium Administration in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2023 Jan 20; 15 (3): 547.
60. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001 Oct; 38 (4): 938–942.
61. Bonato FOB, Karohl C, Canziani MEF. Diagnosis of vascular calcification related to mineral and bone metabolism disorders in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2021; 43 (4 Suppl 1): 628–631.
62. Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015 Dec 1; 66 (6): 962–971.
63. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov; 68 (5): 691–702.
64. Fujii H. Is Oxidative Stress a Key Player for Progression of Cardiovascular Disease in Dialysis Patients? JOUR [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Apr 29]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/344439517_Is_Oxidative_Stress_a_Key_Player_for_Progression_of_Cardiovascular_Disease_in_Dialysis_Patients.
65. Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. *ASAIO J*. 2004; 50 (6): lii–lvii.
66. Durlacher-Betzer K, Hassan A, Levi R, Axelrod J, Silver J, Naveh-Many T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018 Aug; 94 (2): 315–325.
67. Chi M, Ma K, Wang J, Ding Z, Li Y, Zhu S et al. The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. *J Immunol Res*. 2021; 2021: 5516035.
68. Lim PS, Chang YK, Wu TK. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein is Associated with Chronic Inflammation and Metabolic Syndrome in Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. 2019; 47 (1–3): 28–36.
69. Lin TY, Chang YK, Wu MY, Wu TK, Chen CH, Lim PS. Serum lipopolysaccharide-binding protein levels and cardiovascular events in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Nov; 27 (11): 877–85.
70. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol*. 2017; 191: 32–43.
71. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C et al. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *J Clin Med*. 2020 Feb 7; 9 (2): 458.
72. Топчиева ЛВ, Корнева ВА, Курбатова ИВ. Связь носительства аллельных вариаций по rs2228145 (A>C) гена IL6R с уровнем транскриптов генов VCAM1 и ICAM1 при эссенциальной артериальной гипертензии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020 Mar 18; 24 (1): 96–101. Topchieva LV, Korneva VA, Kurbatova IV. Svyaz' nositel'stva allel'nykh variatsiy po rs2228145 (A>C) gena IL6R с уровнем транскриптов генов VCAM1 и ICAM1 pri essentsial'noy arterial'noy gipertenzii. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2020 Mar 18; 24 (1): 96–101.
73. Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA, Omoto ACM, Wang Z, Li X et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2021 Jul 7; 117 (8): 1859–1876.
74. Nascimento GG, Leite FRM, Mesquita CM, Vidigal MTC, Borges GH, Paranhos LR. Confounding in observational studies evaluating the association between Alzheimer's disease and periodontal disease: A systematic review. *Heliyon*. 2023 Apr; 9 (4): e15402.
75. Krediet RT, Parikova A. Relative Contributions of Pseudohypoxia and Inflammation to Peritoneal Alterations with Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Aug; 17 (8): 1259–1266.
76. Losito A, Kalidas K, Santoni S, Jeffery S. Association of interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Kidney Int*. 2003 Aug; 64 (2): 616–622.
77. Sharma R, Agrawal S, Saxena A, Sharma RK. Association of IL-6, IL-10, and TNF- α gene polymorphism with malnutrition inflammation syndrome and survival among end stage renal disease patients. *J Interferon Cytokine Res*. 2013 Jul; 33 (7): 384–391.
78. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar; 21 (3): 707–714.
79. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2006 Oct; 21 (10): 1426–1433.
80. Paré M, Obeid H, Labrecque L, Drapeau A, Brassard P, Agharazii M. Cerebral blood flow pulsatility and cerebral artery stiffness acutely decrease during hemodialysis. *Physiol Rep*. 2023 Feb; 11 (4): e15595.
81. Arefin S, Mudrovic N, Hobson S, Pietrocola F, Ebert T, Ward LJ et al. Early vascular aging in chronic kidney disease: focus on microvascular maintenance, senescence

- signature and potential therapeutics. *Transl Res*. 2025 Jan; 275: 32–47.
82. Petrovic M, Baralic M, Brkovic V, Arsenovic A, Stojanov V, Lalic N et al. Significance of acPWV for Survival of Hemodialysis Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 28; 56 (9): 435.
 83. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, Florey O, Smythe CDW, McCarthy GM et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res*. 2005 Jun 24; 96 (12): 1248–1256.
 84. New SEP, Goettsch C, Aikawa M, Marchini JF, Shibasaki M, Yabusaki K et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res*. 2013 Jun 21; 113 (1): 72–77.
 85. Cafiero C, Gigante M, Brunetti G, Simone S, Chaoul N, Oranger A et al. Inflammation induces osteoclast differentiation from peripheral mononuclear cells in chronic kidney disease patients: crosstalk between the immune and bone systems. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jan 1; 33 (1): 65–75.
 86. Zhou Z, Ji Y, Ju H, Chen H, Sun M. Circulating Fetuin-A and Risk of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019; 10: 966.
 87. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018 Sep; 276: 98–108.
 88. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2010 Dec 9; 4: 383–413.
 89. Sun J, Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul 7; 11 (7): 1163–1172.
 90. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Cayci T, Kilic S, Unal HU et al. A longitudinal study of inflammation, CKD-mineral bone disorder, and carotid atherosclerosis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar 6; 10 (3): 471–479.
 91. Kensinger C, Bian A, Fairchild M, Chen G, Lipworth L, Ikizler TA et al. Long term evolution of endothelial function during kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2016 Oct 22; 17 (1): 160.
 92. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Nov 3; 9 (11): 1079.
 93. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *European Heart Journal*. 2018 Jun 21; 39 (24): 2314–2325.
 94. Akhtar Z, Leung LW, Kontogiannis C, Chung I, Bin Waleed K, Gallagher MM. Arrhythmias in Chronic Kidney Disease. *Eur Cardiol*. 2022 Mar 7; 17: e05.
 95. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, Pecoits-Filho R, de Moraes TP, all centers that contributed to BRAZPD II study. Low Serum Potassium Levels Increase the Infectious-Caused Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Propensity-Matched Score Study. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0127453.
 96. Ter Braake AD, Shanahan CM, De Baaij JHF. Magnesium Counteracts Vascular Calcification: Passive Interference or Active Modulation? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2017 Aug 1; 37 (8): 1431–1445.
 97. Kalluri HV, Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant*. 2012 Aug 24; 2 (4): 51–68.
 98. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Dec; 16 (12): 1878–1889.
 99. Elezaby A, Dexheimer R, Sallam K. Cardiovascular effects of immunosuppression agents. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 19]; 9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.981838>.
 100. Moreso F, Grinyo JM. Graft dysfunction and cardiovascular risk – an un-holy alliance. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Mar; 22 (3): 699–702.
 101. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant*. 2012 Sep; 12 (9): 2437–2445.
 102. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul; 6 (7): 1786–1793.
 103. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation*. 2002 Apr 27; 73 (8): 1345–1348.
 104. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007 Oct; 7 (10): 2350–2360.
 105. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jan; 69 (1): 78–86.
 106. Opelz G, Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation*. 2014 Feb 15; 97 (3): 310–315.
 107. 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 Feb; 77 (4): 299–311.

Статья поступила в редакцию 8.05.2025 г.
The article was submitted to the journal on 8.05.2025

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2024 ГОДУ

Ежегодный мониторинг Центра совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «нефрология» ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

С.В. Готье^{1, 2}, С.М. Хомяков^{1, 2}, О.М. Цирульникова^{1, 2}, Н.В. Чеботарева¹, Д.Н. Круглов^{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

Цель: разработать ежегодный мониторинг состояния и тенденций развития медицинской помощи по профилю «нефрология» в субъектах РФ, провести мониторинг за 2024 г. **Материалы и методы.** Разработан комплекс показателей, проведено анкетирование профильных главных внештатных специалистов в субъектах РФ. Выполнен анализ полученных данных. **Результаты.** В 2024 г. в РФ функционировало 706 центров гемодиализа и 49 центров трансплантации почки. В 2024 г. на заместительной почечной терапии (ЗПТ) находилось 73 483 пациента, из них 76,6% пациентов получали лечение гемодиализом (ГД), 2,7% – перитонеальным диализом (ПД), 20,6% пациентов наблюдались с трансплантированной почкой (ТП). Трансплантации почки в 2024 году (всего 1943) были проведены в 49 центрах в 38 субъектах РФ. Показатель обеспеченности ЗПТ в целом по РФ в 2024 г. был равен 503,2 пациента на 1 млн населения, ГД – 385,7, ПД – 13,7 и ТП – 103,8. В 2024 г. 81,9% пациентов получали терапию гемодиализом через артериовенозную фистулу, 3,6% – через временный, 12,1% – через постоянный центральный венозный катетер, и у 2,4% больных были установлены сосудистые протезы. В РФ в 2024 г. функционировало 537 кабинетов врачей-нефрологов, амбулаторный прием осуществляли 690 врачей, показатель обеспеченности амбулаторными врачами-нефрологами составляет 0,24 на 50 тыс. населения, что значительно ниже норматива врачебного персонала. Стационарное лечение больных хронической болезнью почек (ХБП) додиализных стадий обеспечивали 263 отделения с общей мощностью коек 5039 (0,35 на 10 тыс. населения). Морфологическое исследование биоптата почки, как один из показателей помощи в стационаре, самостоятельно проводилось в 38 регионах РФ; биопсия почки была выполнена 2,5% госпитализированных в стационар пациентов, что составляет в среднем 32,8 на 1 млн населения. **Заключение.** Разработан дизайн для проведения ежегодного мониторинга, отработано взаимодействие с регионами, благодаря чему собраны интересные данные о состоянии нефрологической помощи в РФ в 2024 г. В РФ отсутствует дефицит диализных мест, больший процент пациентов получают заместительную почечную терапию методом гемодиализа, что сопряжено с большими финансовыми затратами национального здравоохранения. Высокая доля людей трудоспособного возраста (62,4%) среди пациентов на гемодиализе обосновывает социальную и экономическую значимость данной проблемы для государства и общества. Число трансплантаций почки в РФ ежегодно увеличивается, но выполняемые объемы пока не покрывают всю потребность и лишь частично сдерживают расходы на заместительную почечную терапию. Развитие перитонеального диализа, особенно в регионах с низкой плотностью населения, может иметь преимущества перед гемодиализом. Однако оптимальным методом заместительной почечной терапии у больных ХБП является трансплантация почки, что обосновывает целесообразность дальнейшего расширения географии центров и увеличения объемов медицинской помощи по трансплантации почки. Ежегодный мониторинг ключевых показателей нефрологической помощи больным на всех стадиях хронической болезни почек будет продолжен с учетом всех рекомендаций и дополнений.

Ключевые слова: нефрологическая помощь, хроническая болезнь почек, мониторинг больных ХБП, сосудистый доступ для диализа, заместительная почечная терапия, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки, НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова.

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

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

STATUS AND TRENDS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND RENAL REPLACEMENT THERAPY IN THE RUSSIAN FEDERATION: 2024 REPORT

Annual monitoring by the Center for Excellence in Medical Care in Nephrology at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

S.V. Gautier^{1, 2}, S.M. Khomyakov^{1, 2}, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, N.V. Chebotareva^{1, 2}, D.N. Kruglov^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to establish and conduct annual monitoring of the status and development trends in nephrology care across the federal subjects of the Russian Federation for the year 2024. **Materials and methods.** A comprehensive set of indicators was developed, and a structured survey was administered among leading freelance nephrology specialists across the regions. The collected data were systematically analyzed. **Results.** In 2024, the Russian Federation operated 706 hemodialysis (HD) centers and 49 kidney transplant (KT) centers. A total of 73,483 patients were receiving renal replacement therapy (RRT), of whom 76.6% were on HD, 2.7% on peritoneal dialysis (PD), and 20.6% were being monitored with a functioning kidney transplant. During the year, 1,943 KT were performed across 49 centers in 38 regions. The overall RRT availability in the Russian Federation was 503.2 patients per million population (pmp), with HD at 385.7 pmp, PD at 13.7 pmp, and KT at 103.8 pmp. Among patients receiving HD in 2024, 81.9% were treated via arteriovenous fistula, 12.1% through permanent central venous catheter, 3.6% via temporary catheter, and 2.4% using vascular prostheses. In 2024, the Russian Federation had 537 nephrology outpatient offices, staffed by 690 physicians providing specialized care. The ratio of outpatient nephrologists to the population was 0.24 per 50,000, significantly below the recommended standard for medical personnel. Inpatient care for patients with pre-dialysis stages of chronic kidney disease (CKD) was delivered through 263 departments, comprising a total of 5,039 beds (equivalent to 0.35 beds per 10,000 population). Morphological evaluation of kidney biopsies – an important indicator of inpatient nephrological care – was independently conducted in 38 regions. Kidney biopsies were performed in 2.5% of patients hospitalized in inpatient facilities, translating to an average of 32.8 biopsies per million population. **Conclusion.** An annual monitoring framework has been successfully developed, with active collaboration established across regional centers, enabling the collection of up-to-date data on nephrological care in the Russian Federation for 2024. There is no current shortage of dialysis facilities, and a significant proportion of patients receive RRT via HD, an approach that places considerable financial burden on the national healthcare system. The high proportion of working-age individuals (62.4%) among HD patients underscores the substantial socio-economic impact of CKD and its treatment on both the state and society. Although the number of KT continues to rise annually, current transplant volumes remain insufficient to fully meet demand and only partially offset the growing costs associated with RRT. Expanding the use of PD, particularly in sparsely populated regions, may offer advantages over HD. Nonetheless, KT remains the optimal treatment modality for patients with end-stage CKD, supporting the need to further expand transplant infrastructure and increase access to this intervention. The continuation of annual monitoring across all stages of CKD will allow for data-driven improvements in care delivery, incorporating emerging recommendations and regional insights.

Keywords: nephrological care, chronic kidney disease, CKD patient monitoring, vascular access for dialysis, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

ВВЕДЕНИЕ

Представленный срез состояния медицинской помощи по профилю «нефрология» в России в форме мониторинга проведен в рамках полномочий Центра совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «нефрология» ФГБУ «НМИЦ ТИО им.

акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2023 г. № 73).

Для проведения мониторинга предложен комплекс показателей, характеризующих нефрологическую помощь и заместительную почечную терапию

в регионе, и перечень из 45 формализованных таблиц для заполнения. Сообщения мониторинга – это не только статистические данные за отчетный период, но и их системный анализ с оценкой актуального состояния заместительной почечной терапии в России, тенденций и перспектив дальнейшего развития данной отрасли здравоохранения.

Данные мониторинга используются Центром совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «нефрология» ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России для решения организационно-методических задач, поставленных Минздравом России, включая подготовку предложений по совершенствованию организации нефрологической помощи и заместительной почечной терапии в России.

Данные мониторинга также предоставляются в Минздрав России, органам исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья, профильным главным внештатным специалистам Минздрава России в федеральных округах РФ для использования в работе.

Сбор данных для мониторинга осуществляется путем анкетирования ответственных лиц (главных внештатных специалистов – нефрологов, по диализу, трансплантологов субъектов РФ). Сравнительный анализ полученных данных в динамике будет представлен в следующем сообщении для избежания сравнения с данными других регистров, и следовательно, искажения результатов вследствие различных методических подходов.

Рабочая группа выражает благодарность главным внештатным специалистам-нефрологам и по диализу, а также главным внештатным специалистам-трансплантологам субъектов РФ, руководителям нефрологических отделений и диализных центров, а также органам исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья за предоставление данных и содействие в организации и совершенствовании протокола данного мониторинга.

Данные мониторинга могут отличаться от данных аналогичных исследований в связи с особенностями методологии сбора, обработки и анализа полученных сведений.

МЕДИЦИНСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ ПО ПРОФИЛЮ «НЕФРОЛОГИЯ», КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Амбулаторная помощь по профилю «нефрология»

По данным мониторинга 2024 г., в РФ функционировало 537 кабинетов врачей-нефрологов, амбулаторный прием осуществляли 690 врачей, таким образом, показатель обеспеченности амбулаторными

врачами-нефрологами составляет 0,24 на 50 тыс. населения, что значительно ниже норматива врачебного персонала (1 должность на 50 тыс. прикрепленного населения) согласно Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «нефрология» (Приказ Минздравсоцразвития России от 18.01.2012 № 17н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «нефрология»).

Низкая обеспеченность врачами-нефрологами наблюдается во всех регионах РФ, особенно в Республике Коми, Республике Дагестан, Удмуртской Республике, Республике Мордовия, Алтайском крае, Республике Тыва, Томской области (табл. 1).

В некоторых медицинских организациях амбулаторный прием и наблюдение пациентов с ХБП могут осуществлять врачи стационаров (нефрологических отделений) и отделений гемодиализа, что существенно не снижает потребность в амбулаторных нефрологах в масштабе субъектов РФ и приводит к недостаточно эффективному мониторингу и лечению больных ХБП, в том числе с продвинутыми стадиями (3–5-я ст.), которые нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении. В частности, в РФ в 2024 г. учет больных на додиализных стадиях ХБП, главным образом 3–4-й стадий, проводился в 53 регионах. Число больных ХБП 3–5D ст. под наблюдением нефролога без учета пациентов на диализе составляет 167 389. Число пациентов, получающих терапию диализом (ХБП 5D) в указанных регионах, составило 41 704, то есть общее число больных ХБП 3–5D в указанных регионах составляет 208 623 пациента. Это существенно меньше, если сравнивать с расчетными показателями ХБП различных стадий (13 600 000 пациентов), которые были оценены согласно ожидаемой распространенности ХБП по данным крупных мировых исследований/регистров [1–3].

Кадровый дефицит требует более целенаправленной подготовки или переподготовки врачей по специальности «нефрология». В настоящее время подготовка врачей-нефрологов ведется только в 25 регионах РФ. Кроме того, среди амбулаторных нефрологов обучение для лечения больных с трансплантированной почкой прошли 89 (12,9%) из 690 врачей-нефрологов. Принимая во внимание количество пациентов с трансплантированной почкой ($n = 15\,162$), которые нуждаются в постоянном наблюдении, имеется значительный дефицит подготовленных врачей как для качественного динамического контроля иммуносупрессии и функции трансплантата, так и для работы с листом ожидания трансплантации почки.

Повышение приверженности к лечению, улучшения прогноза, улучшение осведомленности больных о своем заболевании является задачей школ для больных с заболеваниями почек.

Таблица 1

Обеспеченность субъектов РФ медицинскими организациями, оказывающими медицинскую помощь по профилю «нефрология», и врачами-нефрологами

Availability of nephrology medical institutions and nephrologists across regions in the Russian Federation

	Численность населения, тыс.	Амбулаторный прием (кабинет нефролога)			Стационарная помощь (отделения нефрологии)				Диализ (отделение диализа)			
		Число кабинетов	Число нефрологов	Обеспеченность нефрологами на 50 тыс. населения	Число отделений	Число коек	Число нефрологов	Обеспеченность койками на 10 тыс. населения	Число центров (отделений)	Число диализных мест	Число врачей	Обеспеченность диализными местами на 1 млн населения
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Российская Федерация	146028,3	537	690	0,236	263	5039	783	0,345	706	21 828	2774	149,48
Центральный федеральный округ	40263,7	149	180	0,224	57	1022	165	0,254	175	4894	724	121,55
Белгородская область	1481,1	3	3	0,101	2	37	6	0,250	7	149	24	100,60
Брянская область	1132,5	3	3	0,132	1	40	2	0,353	5	141	18	124,50
Владимирская область	1295,9	7	10	0,386	4	36	5	0,278	10	592	19	456,83
Воронежская область	2259,6	10	10	0,221	3	71	10	0,314	9	171	33	75,68
Ивановская область	897,9	3	3	0,167	1	21	3	0,234	4	88	13	98,01
Калужская область	1064,7	3	3	0,141	1	18	3	0,169	3	52	6	48,84
Костромская область	560,8	4	3	0,267	2	30	6	0,535	5	390	13	695,44
Курская область	1050,1	6	7	0,333	2	52	6	0,495	5	101	21	96,18
Липецкая область	1107,8	4	4	0,181	3	62	11	0,560	9	142	24	128,18
Московская область	8766,6	54	49	0,279	15	67	30	0,076	22	1069	165	121,94
Орловская область	685,7	3	3	0,219	2	50	7	0,729	5	69	15	100,63
Рязанская область	1074,0	2	2	0,093	2	43	7	0,400	9	93	26	86,59
Смоленская область	857,8	2	2	0,117	2	35	7	0,408	7	97	17	113,08
Тамбовская область	946,0	7	10	0,529	2	47	4	0,497	8	102	20	107,82
Тверская область	1189,7	7	10	0,420	3	73	6	0,614	5	93	20	78,17
Тульская область	1455,9	5	7	0,240	2	60	7	0,412	8	288	23	197,82
Ярославская область	1179,3	2	2	0,085	1	30	3	0,254	4	73	21	61,90
г. Москва	13258,3	24	49	0,185	9	250	42	0,189	50	1184	246	89,30
Северо-Западный федеральный округ	13863,9	41	70	0,252	24	427	50	0,308	82	1552	356	111,95
Республика Карелия	518,6	1	1	0,096	1	43	5	0,829	4	49	18	94,49
Республика Коми	714,4	1	1	0,070	2	40	6	0,560	9	111	13	155,38
Ненецкий автономный округ	41,8	1	1	1,196	0	0	0	0,000	1	3	1	71,77
Архангельская область без автономии	946,0	11	14	0,740	3	27	4	0,285	9	126	28	133,19
Вологодская область	1114,6	4	7	0,314	1	12	1	0,108	5	104	17	93,31
Калининградская область	1033,1	1	2	0,097	1	35	3	0,339	4	89	23	86,15
Ленинградская область	2057,7	7	5	0,121	2	26	5	0,126	15	222	62	107,89
Мурманская область	650,9	1	3	0,230	1	26	3	0,399	2	281	11	431,71
Новгородская область	566,7	1	2	0,176	1	15	2	0,265	6	61	9	107,64
Псковская область	574,2	1	2	0,174	1	20	3	0,348	3	48	9	83,59
г. Санкт-Петербург	5645,9	12	32	0,283	11	183	18	0,324	24	458	165	81,12
Южный федеральный округ	16585,9	60	70	0,211	30	612	88	0,369	39	2123	169	128,00
Республика Адыгея	501,0	2	2	0,200	2	27	3	0,539	4	67	9	133,73
Республика Калмыкия	267,4	1	2	0,374	1	10	1	0,374	4	67	7	250,56

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Республика Крым	1901,1	7	9	0,237	3	82	7	0,431	7	765	31	402,40
Краснодарский край	5841,8	10	14	0,120	5	138	20	0,236	5	385	17	65,90
Астраханская область	946,0	8	9	0,476	3	45	6	0,476	4	77	14	81,40
Волгоградская область	2435,4	22	22	0,452	7	135	18	0,554	5	92	26	37,78
Ростовская область	4135,0	9	11	0,133	7	144	30	0,348	7	606	53	146,55
г. Севастополь	558,2	1	1	0,090	2	31	3	0,555	3	64	12	114,65
Северо-Кавказский федеральный округ	10307,6	31	40	0,194	23	407	69	0,395	60	1257	213	121,95
Республика Дагестан	3259,0	1	1	0,015	1	10	0	0,031	16	272	51	83,46
Республика Ингушетия	534,2	1	2	0,187	1	15	2	0,281	3	25	8	46,80
Кабардино-Балкарская Республика	908,1	6	7	0,385	5	117	11	1,288	7	116	20	127,74
Карачаево-Черкесская Республика	468,5	3	4	0,427	5	50	10	1,067	2	80	6	170,76
Республика Северная Осетия – Алания	678,5	4	3	0,221	3	59	31	0,870	5	121	31	178,33
Чеченская Республика	1575,8	5	5	0,159	2	50	3	0,317	10	154	34	97,73
Ставропольский край	2883,5	11	18	0,312	6	106	12	0,368	17	489	63	169,59
Приволжский федеральный округ	28397,8	107	153	0,269	50	1168	166	0,411	126	4542	554	159,94
Республика Башкортостан	4046,1	7	7	0,087	4	125	11	0,309	4	1622	89	400,88
Республика Марий Эл	666,0	2	4	0,300	2	65	6	0,976	5	72	14	108,11
Республика Мордовия	758,4	1	1	0,066	1	30	3	0,396	5	98	12	129,22
Республика Татарстан	4016,6	8	14	0,174	4	69	10	0,172	23	329	58	81,91
Удмуртская Республика	1427,0	2	2	0,070	3	70	8	0,491	15	178	31	124,74
Чувашская Республика	1159,8	2	4	0,172	2	43	6	0,371	2	98	13	84,50
Пермский край	2482,1	26	28	0,564	6	136	21	0,548	11	646	48	260,26
Кировская область	1120,2	8	7	0,312	2	54	1	0,482	5	131	29	116,94
Нижегородская область	3037,8	9	9	0,148	6	95	27	0,313	16	361	87	118,84
Оренбургская область	1815,7	7	8	0,220	4	83	20	0,457	11	183	37	100,79
Пензенская область	1226,0	7	7	0,285	2	60	5	0,489	4	122	20	99,51
Самарская область	3108,9	4	10	0,161	4	107	13	0,344	10	309	47	99,39
Саратовская область	2368,4	20	41	0,866	10	231	35	0,975	8	232	52	97,96
Ульяновская область	1164,8	4	11	0,472	0	0	0	0,000	7	161	17	138,22
Уральский федеральный округ	11914,3	47	57	0,239	21	396	57	0,332	69	2712	228	227,63
Курганская область	744,2	2	2	0,134	1	13	4	0,175	4	63	16	84,65
Свердловская область	4218,2	12	16	0,190	8	110	21	0,261	17	585	90	138,68
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	1779,5	12	12	0,337	6	101	14	0,568	17	194	51	109,02
Ямало-Ненецкий автономный округ	521,7	4	5	0,479	0	0	0	0,000	6	43	14	82,42
Тюменская область без автономий	1267,5	4	6	0,237	2	70	4	0,552	6	61	16	48,13
Челябинская область	3383,2	13	16	0,236	4	102	14	0,301	19	1766	41	521,99
Сибирский федеральный округ	16482,8	62	73	0,221	32	465	101	0,282	88	3015	284	182,92
Республика Алтай	210,1	1	3	0,714	0	0	0	0,000	1	32	3	152,31
Республика Тыва	338,3	0	0	0,000	0	0	0	0,000	1	20	2	59,12
Республика Хакасия	525,5	1	1	0,095	2	11	8	0,209	4	41	11	78,02
Алтайский край	2099,0	3	2	0,048	2	55	7	0,262	11	1156	42	550,74
Красноярский край	2837,4	7	7	0,123	3	83	9	0,293	20	254	58	89,52
Иркутская область	2316,6	10	10	0,216	11	60	32	0,259	13	79	26	34,10
Кемеровская область – Кузбасс	2526,4	18	30	0,594	7	98	19	0,388	17	323	53	127,85
Новосибирская область	2784,6	13	11	0,198	4	71	16	0,255	7	841	44	302,02
Омская область	1805,4	8	8	0,222	2	39	3	0,216	8	201	25	111,33

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Томская область	1039,5	1	1	0,048	1	48	7	0,462	6	68	20	65,42
Дальневосточный федеральный округ	7853,5	31	39	0,248	19	392	64	0,499	58	1571	218	200,04
Республика Бурятия	970,7	5	7	0,361	3	44	3	0,453	7	130	34	133,92
Республика Саха (Якутия)	1007,1	4	4	0,199	2	50	13	0,496	9	849	54	843,01
Забайкальский край	982,5	5	8	0,407	4	75	7	0,763	10	89	26	90,59
Камчатский край	287,9	2	2	0,347	1	5	0	0,174	2	19	5	66,00
Приморский край	1798,0	3	6	0,167	2	85	17	0,473	14	213	49	118,46
Хабаровский край	1273,1	4	4	0,157	3	55	13	0,432	8	103	25	80,90
Амурская область	750,9	3	3	0,200	1	35	6	0,466	3	57	9	75,91
Магаданская область	134,2	1	1	0,373	1	22	3	1,639	1	60	3	447,09
Сахалинская область	456,8	3	3	0,328	1	15	1	0,328	2	27	6	59,11
Еврейская автономная область	144,4	1	1	0,346	1	6	1	0,416	2	24	7	166,20
Чукотский автономный округ	47,9	0	0	0,000	0	0	0	0,000	0	0	0	0,00
Новые территории		9	8		7	150	23		9	162	28	
Донецкая Народная Республика		6	6		5	120	13		5	108	19	
Луганская Народная Республика		3	2		1	20	9		1	25	7	
Запорожская область		0	0		1	10	1		3	29	2	
Херсонская область		0	0		0	0	0		1	10	0	

Примечание. Показатели численности населения и обеспеченности специалистами и койками по РФ рассчитаны без учета новых территорий из-за невозможности точной оценки численности постоянного населения в этих регионах.

Note. Population figures, as well as the availability of specialists and hospital beds in the Russian Federation, were calculated excluding the newly incorporated territories, due to the inability to accurately estimate the permanent population in those regions.

Такие школы уже проводятся в 29 регионах: в 20 регионах организованы очные занятия для больных ХБП, в 24 – для пациентов на гемодиализе и в 14 регионах – для пациентов с трансплантированной почкой. Однако необходимость повсеместного распространения школ для больных с заболеваниями почек требует увеличения количества врачей в амбулаторном звене нефрологической службы.

Стационарная помощь по профилю «нефрология»

В 2024 г. стационарное лечение больных ХБП додиализных стадий обеспечивали 263 отделения с общей мощностью коек 5039, то есть показатель числа нефрологических коек в целом в РФ составил 0,35 на 10 тыс. населения. В некоторых регионах отсутствует стационарная нефрологическая помощь для додиализных пациентов (в Ненецком и Чукотском АО, республиках Алтай и Тыва) (табл. 1). В целом по РФ в нефрологических стационарах работают 783 врача-нефролога, из них 187 прошли обучение по ведению пациентов с трансплантированной почкой, что также недостаточно для наблюдения за этой категорией пациентов.

Одним из показателей качества стационарной медицинской помощи пациентам нефрологического профиля является количество нефробиопсий на 1 млн населения в год. За 2024 г. биопсия почки была

выполнена 3734 (2,5%) из 147 681 госпитализированных в стационар пациентов, что составляет в среднем 32,8 на 1 млн населения. Морфологическое исследование самостоятельно проводится в 38 регионах РФ, биопсийный материал для экспертной оценки направляют из 26 регионов в крупные нефрологические центры других регионов. Количество биопсий, сопоставимое со средним европейским показателем (76 на 1 млн населения) [4–8], было выполнено в Кемеровской области (n = 209; 100 на 1 млн), Челябинской области (n = 268; 97,87 на 1 млн), Красноярском крае (n = 167; 73,1 на 1 млн), г. Москве (n = 705; 63,7 на 1 млн), Республике Татарстан (n = 190; 58,8 на 1 млн), Самарской области (n = 146; 56,4 на 1 млн), Иркутской области (n = 100; 54,8 на 1 млн), Новосибирской области (n = 121; 53,7 на 1 млн), г. Санкт-Петербурге (n = 202; 42,5 на 1 млн). Необходимо стремиться к полному охвату регионов по нефробиопсиям для достижения среднего показателя по РФ около 70 биопсий на 1 млн населения, что позволит улучшить диагностику и оптимизировать тактику лечения, и следовательно, снизить число больных с терминальной ХБП, а также обеспечить техническое выполнение биопсии почки (урологическое и хирургическое отделение) и дальнейшее направление материала в крупные центры для проведения исследования в тех регионах, где отсутствует воз-

можность квалифицированного морфологического исследования.

ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Данные о заместительной почечной терапии получены от 89 регионов РФ. Всего на заместительной почечной терапии в 2024 г. находилось 73 483 пациента с ХБП 5-й ст., из них 56 324 (76,7%) пациента получали лечение гемодиализом, 1997

(2,7%) – перитонеальным диализом, 15 162 (20,6%) пациента наблюдались с трансплантированной почкой (рис. 2).

Распределение по возрасту больных, получающих лечение различными методами ЗПТ, приведено на рис. 3. Трансплантация почки как метод заместительной почечной терапии преобладает у детей (70% от всех пациентов на ЗПТ в возрасте 0–18 лет). На лечении гемодиализом находятся более 60% пациентов в возрасте до 50 лет и более 80% – в возрасте старше 50 лет. Высокий процент молодых пациентов трудоспособного возраста на гемодиализе, самом дорогостоящем методе ЗПТ, свидетельствует о зна-

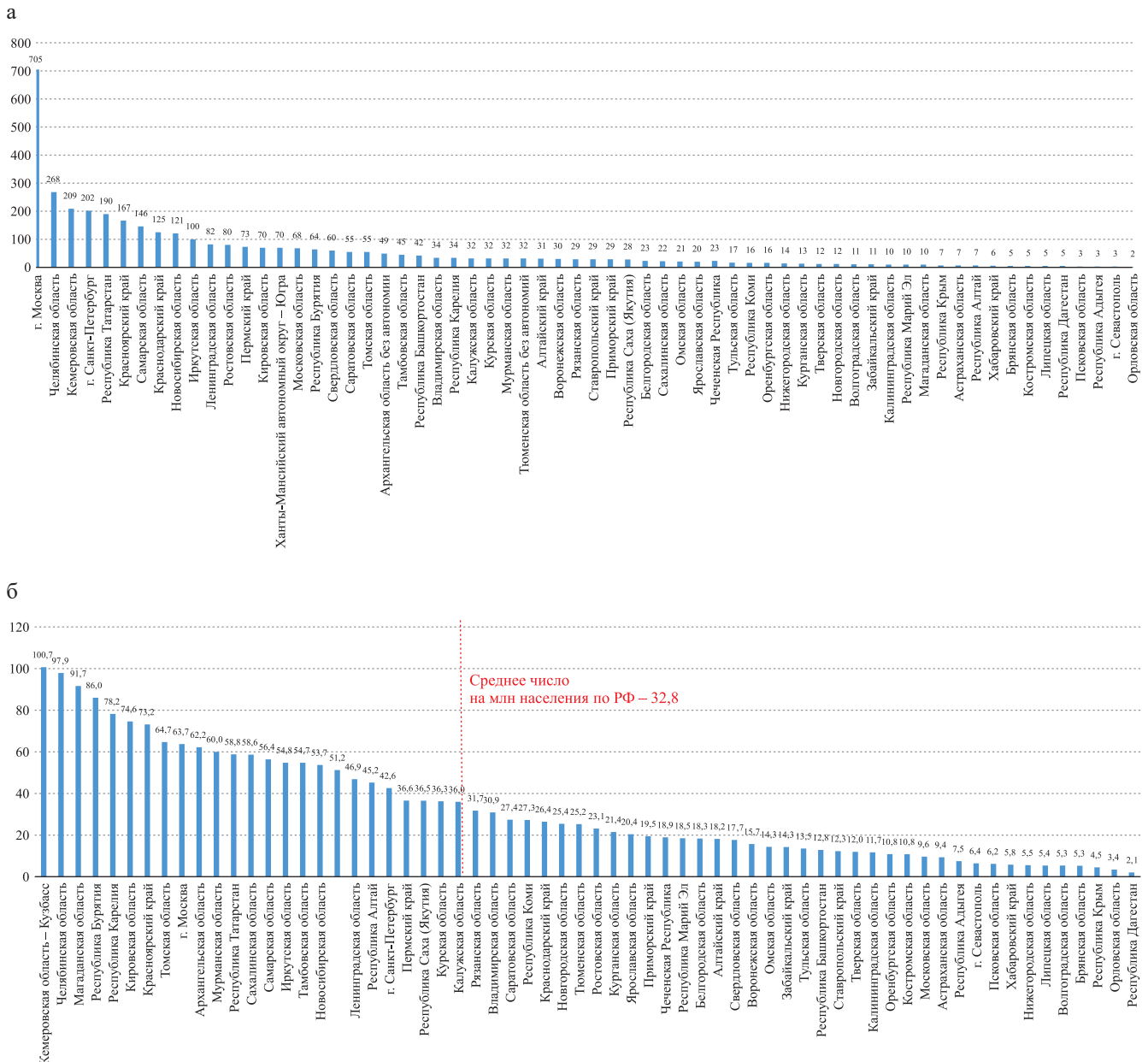


Рис. 1. Число нефробиопсий в регионах Российской Федерации в 2024 г.: а – общее число нефробиопсий; б – число нефробиопсий на 1 млн населения

Fig. 1. Number of kidney biopsies performed across regions of the Russian Federation in 2024: а – total number of kidney biopsies; б – regional distribution of kidney biopsies per million population

чимости дальнейшего расширения трансплантационной программы в регионах РФ. Для различных видов заместительной почечной терапии не выявлено значимых различий распределения пациентов по полу (рис. 4).

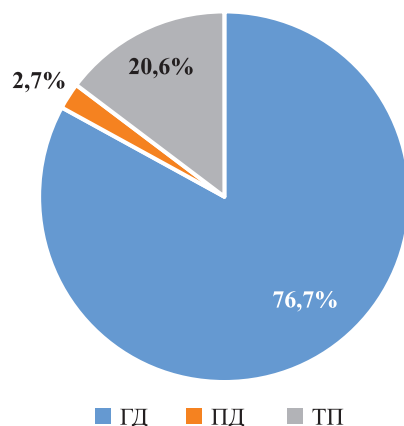


Рис. 2. Соотношение видов заместительной почечной терапии в Российской Федерации в 2024 г.

Fig. 2. Distribution of renal replacement therapy (RRT) modalities in the Russian Federation in 2024

В структуре исходных заболеваний у больных на диализе (гемодиализе и перитонеальном диализе) преобладали гломерулонефрит (25,2%), артериальная гипертензия (13,4%) и поражение почек при сахарном диабете 2-го типа (13,9%), далее по частоте следовали поликистозная болезнь почек (10%), пиелонефрит (8,8%) и тубулоинтерстициальные заболевания почек (6,8%) (рис. 5). Превалирование гломерулонефрита в структуре причин терминальной ХБП требует повышенного внимания к своевременному выполнению биопсии почки и диагностике нозологической формы заболевания почек на более ранних стадиях, что будет способствовать назначению патогенетической терапии и замедлять темпы развития почечной недостаточности. Обращает на себя внимание существенный вклад в структуру терминальной ХБП поликистозной болезни почек (10%) и хронического пиелонефрита (8,8%), диагностика и лечение которых требуют взаимодействия нефрологов и урологов. Доля гломерулонефрита, сахарного диабета, поликистозной болезни почек согласуется с долей этих заболеваний в международном европейском регистре ERA больных на ЗПТ, в то время как обращает на себя внимание большая частота артериальной гипертензии и хро-

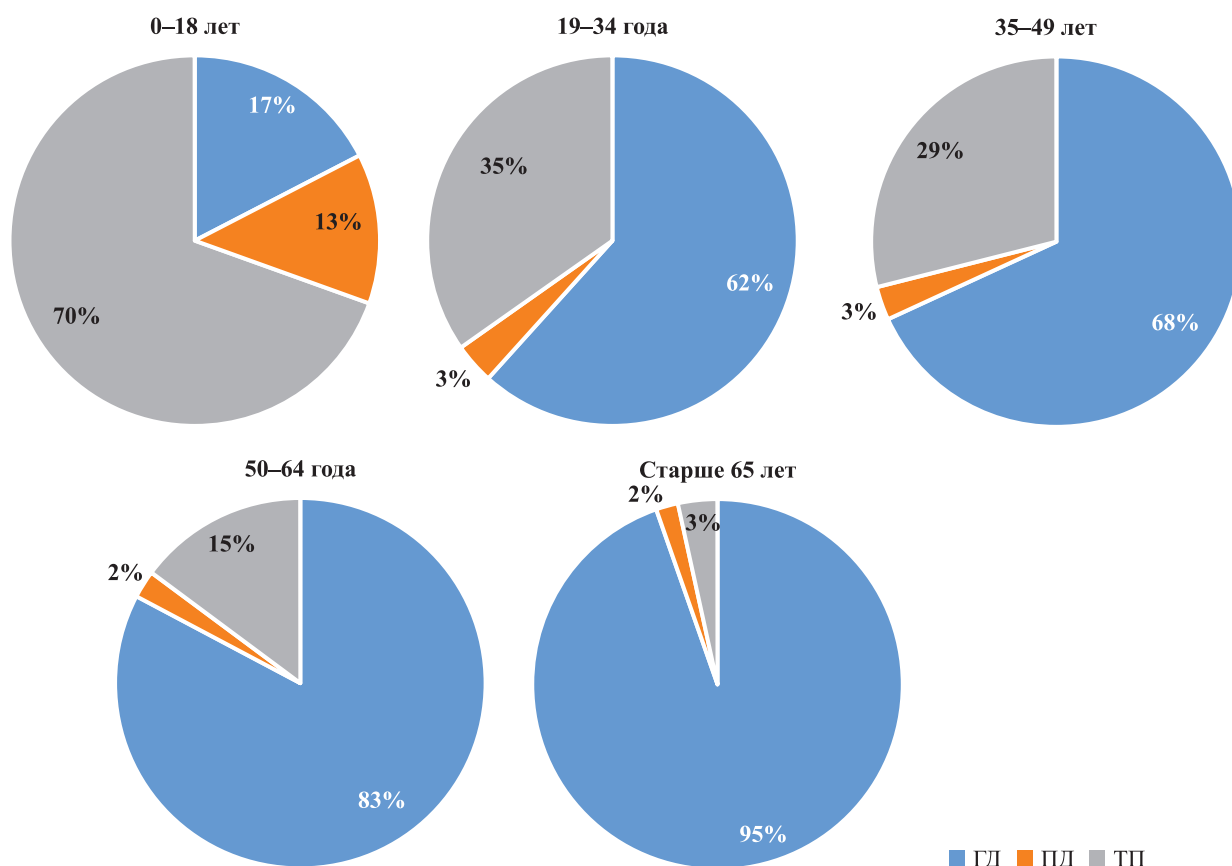


Рис. 3. Распределение по возрасту пациентов с хронической болезнью почек 5-й ст. на заместительной почечной терапии в Российской Федерации в 2024 г.

Fig. 3. Age distribution of patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD) receiving renal replacement therapy in the Russian Federation in 2024

нического пиелонефрита как причин терминальной ХБП в РФ [9]. Более широкий охват нефробиопсиями пациентов с ХБП, которые имеют показания, позволит улучшить диагностику заболеваний почек.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ В РФ В 2024 Г.

Показатель обеспеченности заместительной почечной терапией по РФ в 2024 г. был равен 503,2 пациента на 1 млн населения, гемодиализом – 385,7, перитонеальным диализом – 13,7 и трансплантиро-

ванной почкой – 103,8. Данные об обеспеченности заместительной почечной терапией в новых регионах представлены отдельно, учитывая изменяющуюся численность населения. В РФ продолжается увеличение численности пациентов на диализе и связанные с этим финансовые затраты национального здравоохранения [10]. Число пациентов, вновь принятых на ГД в 2024 г. в РФ, составило 14 426, ПД – 685, реципиентов трансплантата почки – 1943. Показатели обеспеченности заместительной почечной терапией в РФ представлены в табл. 2.

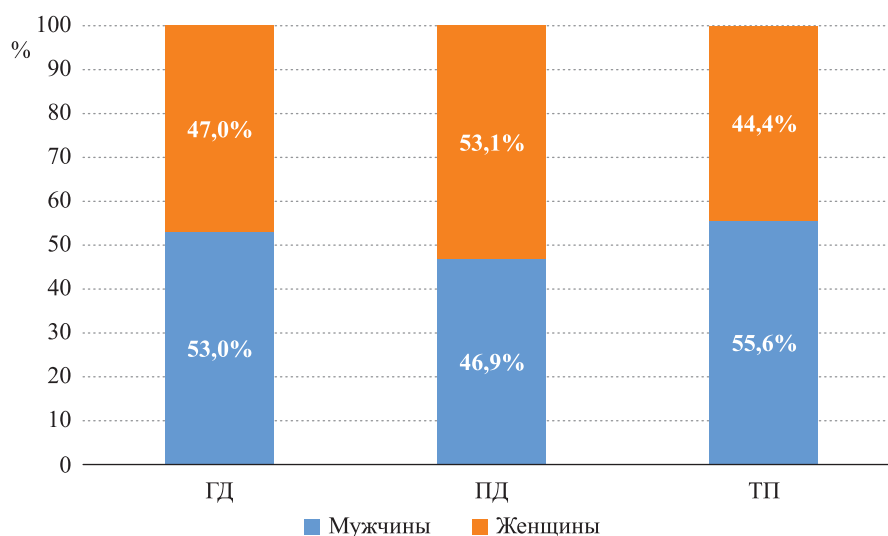


Рис. 4. Распределение по полу пациентов с хронической болезнью почек 5-й ст. на заместительной почечной терапии в Российской Федерации в 2024 г.

Fig. 4. Gender distribution of patients with stage 5 chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy in the Russian Federation in 2024

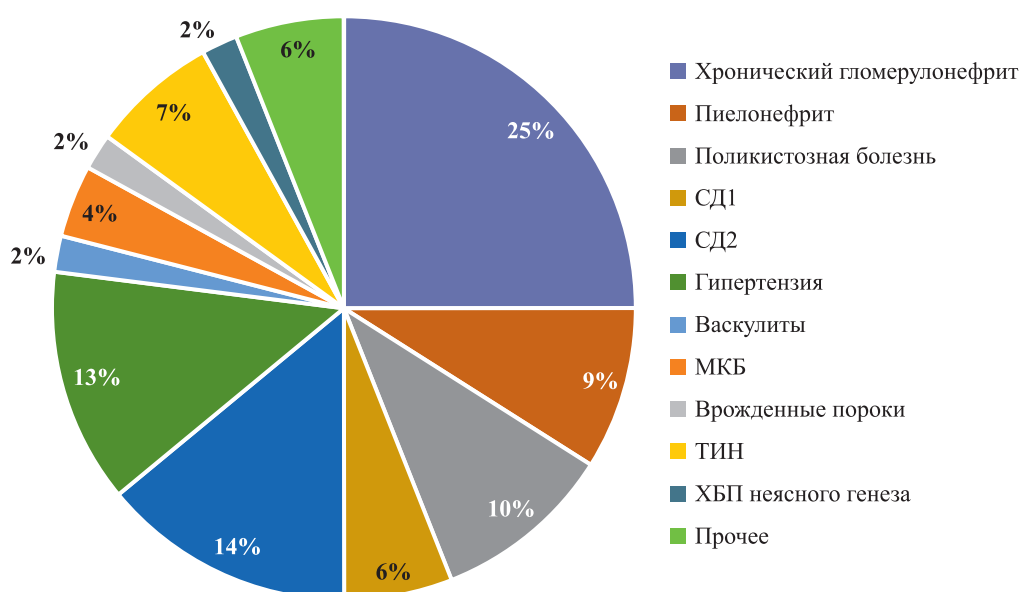


Рис. 5. Структура нозологических причин поражения почек у пациентов на заместительной почечной терапии в Российской Федерации

Fig. 5. Nosological structure of kidney disease in patients receiving renal replacement therapy in the Russian Federation

Таблица 2

Обеспеченность регионов Российской Федерации заместительной почечной терапией при ХБП 5-й ст. в 2024 г.
Availability of renal replacement therapy for stage 5 CKD across regions of the Russian Federation, 2024

Субъект РФ	Численность населения (тыс. человек)	Число больных на ГД (абс.)	Число больных на ПД (абс.)	Респиенты с функционирующим ТП (абс.)	Число пациентов в листе ожидания ТП (абс.)	Всего больных на ЗПТ (абс.)	Обеспеченность ГД на млн населения	Обеспеченность ПД на млн населения	Обеспеченность ТП на млн населения	Обеспеченность ЗПТ на млн населения	Число новых пациентов на ГД	Число новых пациентов на ПД	Число новых пациентов с ТП на млн населения	Число умерших пациентов на ГД (абс.)	Число умерших на ПД (абс.)	Число умерших с ТП (абс.)	Доля умерших на диализе от общего числа больных на ЗПТ (%)	Доля умерших респитентов от общего числа больных на ЗПТ (%)	Соотношение пациентов на ГД/ПД/ТП					
																			ГД	ПД	ТП			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Российская Федерация	146028,3	56 324	1997	15 162	7331	73 483	385,7	13,7	103,8	503,2	14 426	685	1943	98,8	4,7	13,3	6995	215	200	9,8	0,3	76,6	2,7	20,6
Центральный федеральный округ	40263,7	14743	658	6032	2566	21433	366,2	16,3	149,8	532,3	4861	265	752	120,7	6,6	18,7	1816	50	73	8,7	0,3	68,8	3,1	28,1
Белгородская область	1481,1	689	0	113	81	802	465,2	0,0	76,3	541,5	151	0	8	102,0	0,0	5,4	121	0	2	15,1	0,2	85,9	0,0	14,1
Брянская область	1132,5	425	0	64	16	489	375,3	0,0	56,5	431,8	81	0	6	71,5	0,0	5,3	34	0	0	7,0	0,0	86,9	0,0	13,1
Владимирская область	1295,9	468	5	131	78	604	361,1	3,9	101,1	466,1	121	2	12	93,4	1,5	9,3	60	0	0	9,9	0,0	77,5	0,8	21,7
Воронежская область	2259,6	573	8	118	61	699	253,6	3,5	52,2	309,3	159	6	13	70,4	2,7	5,8	65	2	4	9,6	0,6	82,0	1,1	16,9
Ивановская область	897,9	313	0	53	14	366	348,6	0,0	59,0	407,6	68	0	10	75,7	0,0	11,1	27	0	0	7,4	0,0	85,5	0,0	14,5
Калужская область	1064,7	149	11	98	61	258	139,9	10,3	92,0	242,3	36	7	10	33,8	6,6	9,4	9	1	0	3,9	0,0	57,8	4,3	38,0
Костромская область	560,8	273	5	41	36	319	486,8	8,9	73,1	568,8	77	0	4	137,3	0,0	7,1	60	0	1	18,8	0,3	85,6	1,6	12,9
Курская область	1050,1	309	4	49	10	362	294,3	3,8	46,7	344,7	41	0	3	39,0	0,0	2,9	37	0	0	10,2	0,0	85,4	1,1	13,5
Липецкая область	1107,8	550	30	78	56	658	496,5	27,1	70,4	594,0	153	9	9	138,1	8,1	8,1	76	3	1	12,0	0,2	83,6	4,6	11,9
Московская область	8766,6	3352	96	958	765	4406	382,4	11,0	109,3	502,6	655	28	125	74,7	3,2	14,3	357	12	1	8,4	0,0	76,1	2,2	21,7
Орловская область	685,7	292	0	49	23	341	425,8	0,0	71,5	497,3	74	0	7	107,9	0,0	10,2	37	0	0	10,9	0,0	85,6	0,0	14,4
Рязанская область	1074,0	401	20	106	40	527	373,4	18,6	98,7	490,7	116	6	21	108,0	5,6	19,6	63	3	2	12,5	0,4	76,1	3,8	20,1
Смоленская область	857,8	279	5	45	17	329	325,3	5,8	52,5	383,5	64	0	9	74,6	0,0	10,5	40	0	1	12,2	0,3	84,8	1,5	13,7

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Тамбовская область	946,0	392	5	44	14	441	414,4	5,3	46,5	466,2	111	3	2	117,3	3,2	2,1	51	1	3	11,8	0,7	88,9	1,1	10,0
Тверская область	1189,7	416	20	106	45	542	349,7	16,8	89,1	455,6	216	9	7	181,6	7,6	5,9	70	9	1	14,6	0,2	76,8	3,7	19,6
Тульская область	1455,9	436	18	136	44	590	299,5	12,4	93,4	405,2	88	6	10	60,4	4,1	6,9	54	4	5	9,8	0,8	73,9	3,1	23,1
Ярославская область	1179,3	411	19	116	63	546	348,5	16,1	98,4	463,0	113	15	14	95,8	12,7	11,9	39	1	1	7,3	0,2	75,3	3,5	21,2
г. Москва	13258,3	5015	412	3727	1142	9154	378,3	31,1	281,1	690,4	2537	174	482	191,4	13,1	36,4	616	14	51	6,9	0,6	54,8	4,5	40,7
Северо-Западный федеральный округ	13863,9	5400	146	1449	507	6995	389,5	10,5	104,5	504,5	1112	64	234	80,2	4,6	16,9	573	5	18	8,3	0,3	77,2	2,1	20,7
Республика Карелия	518,6	214	7	31	21	252	412,6	13,5	59,8	485,9	57	1	2	109,9	1,9	3,9	27	2	0	11,5	0,0	84,9	2,8	12,3
Республика Коми	714,4	329	15	27	0	371	460,5	21,0	37,8	519,3	36	4	0	50,4	5,6	0,0	17	0	0	4,6	0,0	88,7	4,0	7,3
Ненецкий автономный округ	41,8	11	0	0	0	11	263,2	0,0	0,0	263,2	5	0	0	119,6	0,0	0,0	2	0	0	18,2	0,0	100,0	0,0	0,0
Архангельская область без автономии	946,0	529	17	53	41	599	559,2	18,0	56,0	633,2	103	5	10	108,9	5,3	10,6	46	0	1	7,7	0,2	88,3	2,8	8,8
Вологодская область	1114,6	371	0	107	12	478	332,9	0,0	96,0	428,9	88	0	18	79,0	0,0	16,1	56	0	2	11,7	0,4	77,6	0,0	22,4
Калининградская область	1033,1	366	4	49	0	419	354,3	3,9	47,4	405,6	58	0	3	56,1	0,0	2,9	32	0	2	7,6	0,5	87,4	1,0	11,7
Ленинградская область	2057,7	578	1	267	79	846	280,9	0,5	129,8	411,1	113	0	36	54,9	0,0	17,5	70	0	1	8,3	0,1	68,3	0,1	31,6
Мурманская область	650,9	259	15	11	1	285	397,9	23,0	16,9	437,9	33	2	3	50,7	3,1	4,6	17	1	1	6,3	0,4	90,9	5,3	3,9
Новгородская область	566,7	259	0	30	0	289	457,0	0,0	52,9	510,0	73	0	2	128,8	0,0	3,5	15	0	0	5,2	0,0	89,6	0,0	10,4
Псковская область	574,2	209	0	23	7	232	364,0	0,0	40,1	404,0	34	0	7	59,2	0,0	12,2	26	0	0	11,2	0,0	90,1	0,0	9,9
г. Санкт-Петербург	5645,9	2275	87	851	346	3213	402,9	15,4	150,7	569,1	512	52	153	90,7	9,2	27,1	265	2	11	8,3	0,3	70,8	2,7	26,5
Южный федеральный округ	16585,9	6545	217	1350	528	8112	394,6	13,1	81,4	489,1	1064	51	138	64,2	3,1	8,3	743	55	24	9,8	0,3	80,7	2,7	16,6
Республика Адыгея	501,0	205	2	13	8	220	409,2	4,0	25,9	439,1	63	1	1	125,7	2,0	2,0	39	0	0	17,7	0,0	93,2	0,9	5,9
Республика Калмыкия	267,4	179	1	36	0	216	669,4	3,7	134,6	807,8	28	0	4	104,7	0,0	15,0	25	0	0	11,6	0,0	82,9	0,5	16,7
Республика Крым	1901,1	692	15	110	41	817	364,0	7,9	57,9	429,8	213	8	12	112,0	4,2	6,3	78	1	4	9,7	0,5	84,7	1,8	13,5
Краснодарский край	5841,8	3253	97	550	35	3900	556,8	16,6	94,1	667,6	98	10	25	16,8	1,7	4,3	311	24	7	8,6	0,2	83,4	2,5	14,1

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Астраханская область	946,0	371	2	78	31	451	392,2	2,1	82,5	476,7	101	0	21	106,8	0,0	22,2	65	1	1	14,6	0,2	82,3	0,4	17,3
Волгоградская область	2435,4	394	79	249	300	722	161,8	32,4	102,2	296,5	241	31	26	99,0	12,7	10,7	52	25	8	10,7	1,1	54,6	10,9	34,5
Ростовская область	4135,0	1233	20	301	108	1554	298,2	4,8	72,8	375,8	270	1	48	65,3	0,2	11,6	141	4	4	9,3	0,3	79,3	1,3	19,4
г. Севастополь	558,2	218	1	13	5	232	390,5	1,8	23,3	415,6	50	0	1	89,6	0,0	1,8	32	0	0	13,8	0,0	94,0	0,4	5,6
Северо-Кавказский федеральный округ	10307,6	3960	36	457	133	4453	384,2	3,5	44,3	432,0	901	4	56	87,4	0,4	5,4	551	1	5	12,4	0,1	88,9	0,8	10,3
Республика Дагестан	3259,0	951	3	134	22	1088	291,8	0,9	41,1	333,8	226	2	17	69,3	0,6	5,2	133	0	2	12,2	0,2	87,4	0,3	12,3
Республика Ингушетия	534,2	140	28	27	30	195	262,1	52,4	50,5	365,0	37	0	1	69,3	0,0	1,9	15	0	0	7,7	0,0	71,8	14,4	13,8
Кабардино-Балкарская Республика	908,1	496	3	17	3	516	546,2	3,3	18,7	568,2	110	2	2	121,1	2,2	2,2	59	0	0	11,4	0,0	96,1	0,6	3,3
Карачаево-Черкесская Республика	468,5	203	0	22	3	225	433,3	0,0	47,0	480,3	21	0	1	44,8	0,0	2,1	27	0	0	12,0	0,0	90,2	0,0	9,8
Республика Северная Осетия – Алания	678,5	391	1	20	8	412	576,3	1,5	29,5	607,2	87	0	5	128,2	0,0	7,4	45	0	0	10,9	0,0	94,9	0,2	4,9
Чеченская Республика	1575,8	629	0	123	7	752	399,2	0,0	78,1	477,2	164	0	13	104,1	0,0	8,2	99	0	0	13,2	0,0	83,6	0,0	16,4
Ставропольский край	2883,5	1150	1	114	60	1265	398,8	0,3	39,5	438,7	256	0	17	88,8	0,0	5,9	173	1	3	13,8	0,2	90,9	0,1	9,0
Приволжский федеральный округ	28397,8	10771	620	2530	1991	13921	379,3	21,8	89,1	490,2	2785	210	315	98,1	7,4	11,1	1616	69	30	12,1	0,2	77,4	4,5	18,2
Республика Башкортостан	4046,1	1074	23	410	128	1507	265,4	5,7	101,3	372,5	375	16	40	92,7	4,0	9,9	236	2	0	15,8	0,0	71,3	1,5	27,2
Республика Марий Эл	666,0	245	4	42	40	291	367,9	6,0	63,1	436,9	57	2	5	85,6	3,0	7,5	26	0	1	8,9	0,3	84,2	1,4	14,4
Республика Мордовия	758,4	308	17	46	109	371	406,1	22,4	60,7	489,2	43	1	4	56,7	1,3	5,3	37	0	0	10,0	0,0	83,0	4,6	12,4
Республика Татарстан	4016,6	1616	16	548	509	2180	402,3	4,0	136,4	542,7	469	4	101	116,8	1,0	25,1	234	2	8	10,8	0,4	74,1	0,7	25,1
Удмуртская Республика	1427,0	720	38	94	79	852	504,6	26,6	65,9	597,1	173	6	9	121,2	4,2	6,3	87	5	2	10,8	0,2	84,5	4,5	11,0
Чувашская Республика	1159,8	370	0	72	47	442	319,0	0,0	62,1	381,1	92	0	5	79,3	0,0	4,3	64	0	0	14,5	0,0	83,7	0,0	16,3
Пермский край	2482,1	1034	50	143	102	1227	416,6	20,1	57,6	494,3	178	19	11	71,7	7,7	4,4	139	1	1	11,4	0,1	84,3	4,1	11,7
Кировская область	1120,2	494	14	50	22	558	441,0	12,5	44,6	498,1	86	2	3	76,8	1,8	2,7	45	1	1	8,2	0,2	88,5	2,5	9,0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Нижегородская область	3037,8	1301	52	374	211	1727	428,3	17,1	123,1	568,5	319	14	26	105,0	4,6	8,6	188	7	0	11,3	0,0	75,3	3,0	21,7
Оренбургская область	1815,7	724	94	171	39	989	398,7	51,8	94,2	544,7	220	42	39	121,2	23,1	21,5	131	26	4	15,9	0,4	73,2	9,5	17,3
Пензенская область	1226,0	475	63	47	241	585	387,4	51,4	38,3	477,2	86	12	6	70,1	9,8	4,9	69	5	0	12,6	0,0	81,2	10,8	8,0
Самарская область	3108,9	1197	144	265	109	1606	385,0	46,3	85,2	516,6	376	58	33	120,9	18,7	10,6	185	9	4	12,1	0,2	74,5	9,0	16,5
Саратовская область	2368,4	799	51	177	69	1027	337,4	21,5	74,7	433,6	183	21	24	77,3	8,9	10,1	116	7	6	12,0	0,6	77,8	5,0	17,2
Ульяновская область	1164,8	414	54	91	286	559	355,4	46,4	78,1	479,9	128	13	9	109,9	11,2	7,7	59	4	3	11,3	0,5	74,1	9,7	16,3
Уральский федеральный округ	11914,3	5145	36	992	611	6173	431,8	3,0	83,3	518,1	1334	8	121	112,0	3,0	10,2	592	3	17	9,6	0,3	83,3	0,6	16,1
Курганская область	744,2	334	0	27	8	361	448,8	0,0	36,3	485,1	177	0	3	237,8	0,0	4,0	65	0	0	18,0	0,0	92,5	0,0	7,5
Свердловская область	4218,2	2061	26	388	190	2475	488,6	6,2	92,0	586,7	587	2	38	139,2	0,5	9,0	296	2	6	12,0	0,2	83,3	1,1	15,7
Ханты-Мансийский авт. округ – Югра	1779,5	698	0	132	145	830	392,2	0,0	74,2	466,4	179	0	18	100,6	0,0	10,1	79	0	5	9,5	0,6	84,1	0,0	15,9
Ямало-Ненецкий авт. округ	521,7	129	0	23	30	152	247,3	0,0	44,1	291,4	36	0	1	69,0	0,0	1,9	16	0	1	10,5	0,7	84,9	0,0	15,1
Тюменская область без автономий	1267,5	585	1	136	40	722	461,5	0,8	107,3	569,6	139	1	31	109,7	0,8	24,5	42	0	4	5,8	0,6	81,0	0,1	18,8
Челябинская область	3383,2	1338	9	286	198	1633	395,5	2,7	84,5	482,7	216	5	30	63,8	1,5	8,9	94	1	1	5,8	0,1	81,9	0,6	17,5
Сибирский федеральный округ	16482,8	6162	122	1636	685	7920	373,8	7,4	99,3	480,5	1478	32	230	89,7	1,9	14,0	736	18	28	9,5	0,4	77,8	1,5	20,7
Республика Алтай	210,1	11	0	8	11	19	52,4	0,0	38,1	90,4	4	0	3	19,0	0,0	14,3	4	0	0	21,1	0,0	57,9	0,0	42,1
Республика Тыва	338,3	103	2	47	0	152	304,5	5,9	138,9	449,3	24	0	9	70,9	0,0	26,6	5	0	0	3,3	0,0	67,8	1,3	30,9
Республика Хакасия	525,5	250	6	52	33	308	475,7	11,4	99,0	586,1	0	0	3	71,0	0,0	5,7	39	0	0	12,7	0,0	81,2	1,9	16,9
Алтайский край	2099,0	954	2	165	136	1121	454,5	1,0	78,6	534,1	322	0	16	153,4	0,0	7,6	169	0	1	15,1	0,1	85,1	0,2	14,7
Красноярский край	2837,4	1063	13	223	53	1299	374,6	4,6	78,6	457,8	294	1	42	103,6	0,4	14,8	96	0	3	7,4	0,2	81,8	1,0	17,2
Иркутская область	2316,6	1024	10	207	25	1241	442,0	4,3	89,4	535,7	162	2	36	69,9	0,9	15,5	72	0	4	5,8	0,3	82,5	0,8	16,7
Кемеровская область – Кузбасс	2526,4	908	17	454	135	1379	359,4	6,7	179,7	545,8	234	10	76	92,6	4,0	30,1	136	0	12	9,9	0,9	65,8	1,2	32,9
Новосибирская область	2784,6	868	48	300	57	1216	311,7	17,2	107,7	436,7	232	14	41	83,3	5,0	14,7	115	9	6	10,2	0,5	71,4	3,9	24,7

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Омская область	1805,4	736	5	124	227	865	407,7	2,8	68,7	479,1	157	0	2	87,0	0,0	1,1	83	0	1	9,6	0,1	85,1	0,6	14,3
Томская область	1039,5	245	19	56	8	320	235,7	18,3	53,9	307,8	49	5	2	47,1	4,8	1,9	17	9	1	8,1	0,3	76,6	5,9	17,5
Дальневосточный федеральный округ	7853,5	2975	151	583	254	3709	378,8	19,2	74,2	472,3	658	49	83	83,8	6,2	10,6	287	12	5	8,1	0,1	80,2	4,1	15,7
Республика Бурятия	970,7	558	5	116	17	679	574,8	5,2	119,5	699,5	87	5	10	89,6	5,2	10,3	52	2	0	8,0	0,0	82,2	0,7	17,1
Республика Саха (Якутия)	1007,1	618	16	194	50	828	613,6	15,9	192,6	822,2	270	3	27	268,1	3,0	26,8	55	0	0	6,6	0,0	74,6	1,9	23,4
Забайкальский край	982,5	353	16	34	0	403	359,3	16,3	34,6	410,2	10	2	13	10,2	2,0	13,2	18	0	0	4,5	0,0	87,6	4,0	8,4
Камчатский край	287,9	81	0	17	0	98	281,3	0,0	59,0	340,4	25	0	1	86,8	0,0	3,5	9	0	0	9,2	0,0	82,7	0,0	17,3
Приморский край	1798,0	499	64	80	126	643	277,5	35,6	44,5	357,6	146	20	14	81,2	11,1	7,8	62	3	2	10,1	0,3	77,6	10,0	12,4
Хабаровский край	1273,1	422	14	48	46	484	331,5	11,0	37,7	380,2	32	3	11	25,1	2,4	8,6	36	7	1	8,9	0,2	87,2	2,9	9,9
Амурская область	750,9	148	30	48	7	226	197,1	40,0	63,9	301,0	51	11	4	67,9	14,6	5,3	23	0	2	10,2	0,9	65,5	13,3	21,2
Магаданская область	134,2	37	4	4	3	45	275,7	29,8	29,8	335,3	3	3	0	22,4	22,4	0,0	2	0	0	4,4	0,0	82,2	8,9	8,9
Сахалинская область	456,8	206	1	38	5	245	451,0	2,2	83,2	536,3	26	2	3	56,9	4,4	6,6	18	0	0	7,3	0,0	84,1	0,4	15,5
Еврейская автономная область	144,4	53	1	3	0	57	367,0	6,9	20,8	394,7	8	0	0	55,4	0	0,0	12,0	0,0	0,0	21,1	0	93,0	1,8	5,3
Чукотский автономный округ	47,9	0	0	1	0	1	0,0	0,0	20,9	20,9	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0	0,0	100,0
Новые территории	3227,4	623	11	133	56	767	193,0	3,4	41,2	237,7	233	2	14	72,2	0,6	4,3	81	2	0	10,9	0	81,2	1,4	17,3
Донецкая Народная Республика		395	8	95	53	498					156	2	2				49	1	0	10,0	0	79,3	1,6	19,1
Луганская Народная Республика		155	3	30	3	188					43	0	5				27	1	0	14,9	0	82,4	1,6	16,0
Запорожская область		73	0	7	0	80					34	0	6				5	0	0	6,3	0	91,3	0,0	8,8
Херсонская область		18	0	1	0	19					12	0	1				6	0	0	31,6	0	94,7	0,0	5,3

Примечание. Показатели численности населения и обеспеченности на 1 млн населения по РФ рассчитаны без учета новых территорий из-за невозможности точной оценки численности постоянного населения в этих регионах.

Note. Population figures and indicators per million population for the Russian Federation were calculated excluding the newly incorporated territories, due to the inability to accurately determine the permanent population in those regions.

В 2024 г. среди пациентов, которые получали терапию ГД, умерли 6995 (9,8%) пациентов, 200 (0,3%) реципиентов почечного трансплантата (табл. 2). Показатели летальности на ГД имели незначительный разброс между субъектами РФ, в целом этот показатель соответствует мировым данным [11].

В 2024 г. в РФ функционировало 706 центров ГД, из них более половины (400; 56,7%) – частной или частно-государственной формы собственности. Количество диализных мест в РФ в 2024 г. составило 21 828, что в пересчете на 1 млн населения составило 149,5. За последние пять лет число центров выросло на 18%, а число диализных мест – в 2,4 раза [12]. Число врачей в диализных центрах/отделениях суммарно составило 2774, среднего медицинского персонала – 5966, то есть один врач-нефролог на 7,9 диализного места и 1 медицинская сестра на 3,7 диализного места в смену, что является достаточным и соответствует Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «нефрология» (Приказ Минздравсоцразвития России от 18.01.2012 № 17н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «нефрология»).

В большинстве субъектов РФ наблюдались сопоставимые показатели обеспеченности ГД на 1 млн населения. Большее число пациентов на гемодиализе (более среднего по РФ в 1,5 раза) определялось в Краснодарском крае, республиках Бурятия, Калмыкия, Северная Осетия, Кабардино-Балкарской Республике. Показатели ниже, чем в РФ, отмечались в Воронежской, Томской, Амурской, Волгоградской, Калужской областях, Республике Алтай. В некоторых регионах более низкое число пациентов на ГД соответствует более высоким показателям перитонеального диализа и трансплантации почки (рис. 6–8).

В РФ в 2024 г. 81,9% пациентов получали терапию гемодиализом через артериовенозную фистулу, 3,6% – через временный центральный венозный катетер, 12,1% – через постоянный катетер, и у 2,4% больных был установлен сосудистый протез. Артериовенозная фистула (АВФ) является предпочтительным сосудистым доступом для достижения наилучших результатов. В целом по РФ обеспечен достаточный процент пациентов, получающих гемодиализ через артериовенозную фистулу (АВФ), в большинстве регионов процентный показатель превышает 80%, что соответствует мировой практике. Регионами, где более чем у 90% пациентов используется АВФ, являются Брянская, Рязанская области, Республика Карелия, Республика Мордовия, Чувашская Республика, Республика Крым, Республика Дагестан, Забайкальский край, Омская область. По данным 10 регионов, сообщается о более высоком проценте проведения ГД через временный катетер, чем в среднем по РФ.

Проведение ГД через временный сосудистый доступ увеличивает риски инфекционных осложнений и смерти пациентов на гемодиализе.

Сообщается о 15 030 аппаратах для гемодиализа в РФ в 2024 г., из них функционирует 14 188 (94,4%). При проведении ГД в большинстве регионов РФ использовались преимущественно диализаторы с высокопоточными мембранами (которые обеспечивают более высокую эффективность гемодиализа по сравнению с низкопоточными) – число сеансов 4 973 578 – 69% от общего числа сеансов ГД (7 236 018), доля сеансов ГД через низкопоточные мембраны составила 12%, что соответствует мировой практике. Доля применения гемодиализа, более совершенного метода по сравнению с низкопоточным и высокопоточным гемодиализом, в РФ составляет 30% (2 150 970) от всех сеансов, что соответствует частоте применения этого метода в европейских странах [13]. Дальнейшему распространению гемодиализа, по-видимому, препятствует более высокая стоимость по сравнению с высокопоточным гемодиализом, однако его преимущества в долгосрочной перспективе, такие как снижение смертности, сокращение числа госпитализаций, снижение потребности в лекарственном обеспечении и улучшение качества жизни пациентов, оправдывают первоначальные расходы [14, 15].

Полная вакцинация от вирусного гепатита В в целом по РФ выполнена у 65,3% пациентов на гемодиализе, 2,4% пациентов инфицированы вирусом гепатита В, 6,2% пациентов инфицированы вирусом гепатита С и 0,7% пациентов инфицированы ВИЧ.

В некоторых регионах (Калужская, Курская области, Республика Крым, Республика Дагестан, Кабардино-Балкарская Республика, Чеченская Республика, Саратовская область, ХМАО, Красноярский, Камчатский и Приморский край) отмечается более высокий процент (более 10%) инфицированных вирусом гепатита С на гемодиализе по сравнению со средним показателем по РФ.

Перитонеальный диализ доступен в 70 регионах РФ. Число пациентов, которые получают заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа, составляет 1997, из них большинство – 1445 (72,4%) – находится на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе. В то же время развивается аппаратный перитонеальный диализ – 552 (27,6%) пациента находятся на АПД, что сопоставимо с мировой практикой. Показатель обеспеченности перитонеальным диализом превышал средний по РФ более чем в 2 раза в следующих субъектах РФ: г. Москва, Оренбургская, Пензенская, Самарская, Ульяновская, Амурская области, Приморский край, Волгоградская, Магаданская, Липецкая, Мурманская области (рис. 7).

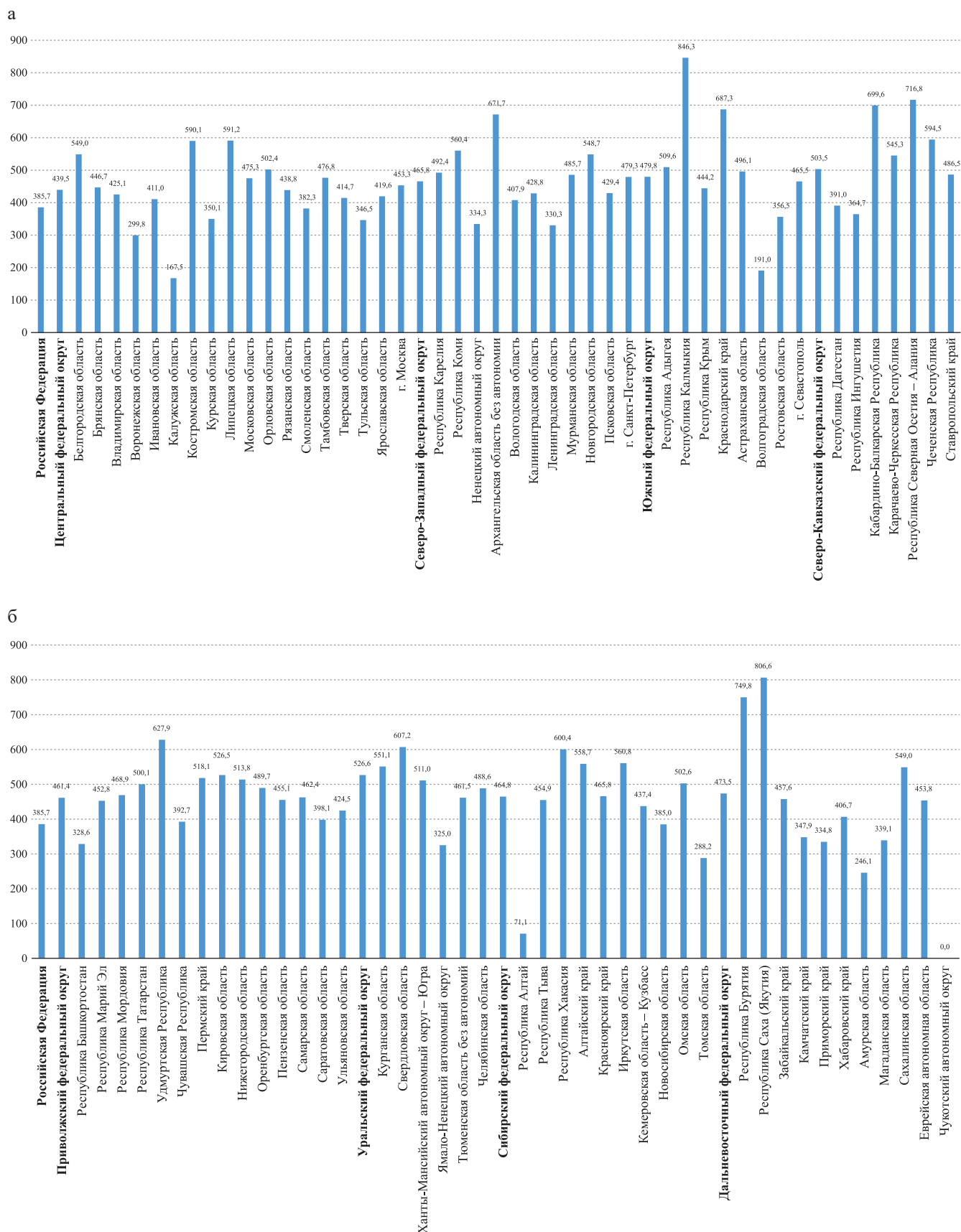


Рис. 6. Обеспеченность ГД на 1 млн населения в регионах РФ: а – ЦФО, СЗФО, ЮФО и СКФО; б – ПФО, УФО, СФО и ДФО

Fig. 6. Availability of hemodialysis per million population in regions of the Russian Federation: а – Central, Northwestern, Southern, and North Caucasian Federal Districts; б – Volga, Ural, Siberian, and Far Eastern Federal Districts

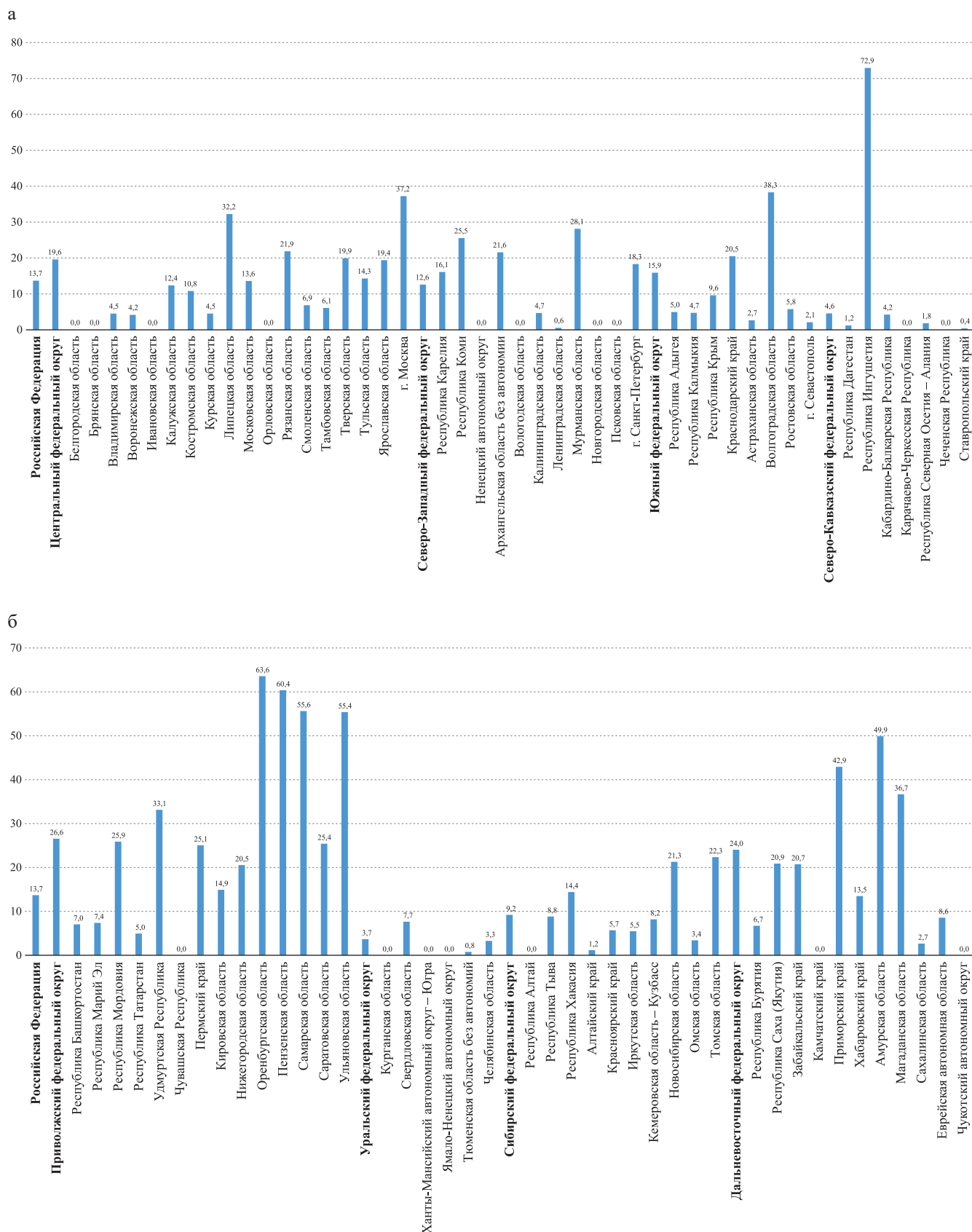


Рис. 7. Обеспеченность ПД на 1 млн населения в регионах РФ: а – ЦФО, СЗФО, ЮФО и СКФО; б – ПФО, УФО, СФО и ДФО

Fig. 7. Availability of peritoneal dialysis per million population in regions of the Russian Federation: а – Central, North-western, Southern, and North Caucasian Federal Districts; б – Volga, Ural, Siberian, and Far Eastern Federal Districts

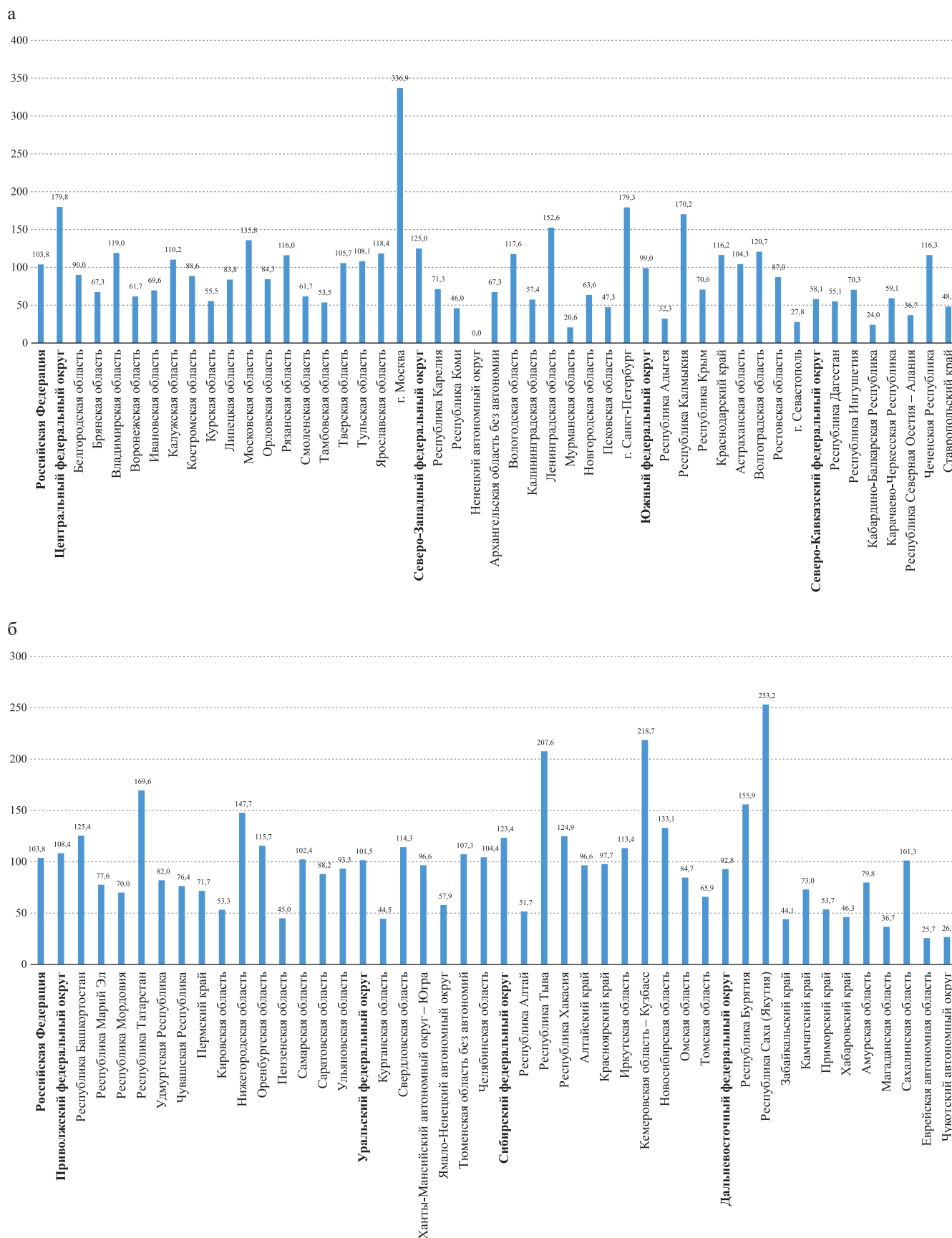


Рис. 8. Обеспеченность ТП на 1 млн населения в регионах РФ: а – ЦФО, СЗФО, ЮФО и СКФО; б – ПФО, УФО, СФО и ДФО

Fig. 8. Availability of kidney transplantation per million population in regions of the Russian Federation: а – Central, North-western, Southern, and North Caucasian Federal Districts; б – Volga, Ural, Siberian, and Far Eastern Federal Districts

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И КАЧЕСТВА ГЕМОДИАЛИЗА В 2024 ГОДУ

Оценка эффективности и качества гемодиализа в РФ в 2024 г. была проведена согласно индикаторам эффективности в табл. 3.

Целевые показатели были установлены согласно клиническим рекомендациям по ХБП 2024 г., за исключением гиперфосфатемии, так как данные исследований [16] свидетельствуют о том, что не более 50% пациентов на диализе удастся достичь стабильного уровня фосфатемии менее 1,78 ммоль/л – показателя, который и был принят для оценки.

Данные по показателям эффективности и качества гемодиализа были получены от 571 диализного центра. Целевой уровень гемоглобина был достигнут у 80% [95% ДИ 71–87,5] пациентов в диализных отделениях/центрах РФ в 2024 году, что соответствует опубликованным мировым данным [17]. Показатели выше среднего по РФ отмечены в некоторых регионах ЦФО, ДФО, во многих регионах Уральского федерального округа (рис. 9). В отчетах некоторых регионов с целевыми показателями ниже среднего по РФ сообщалось о необходимости улучшения доступности лекарственного обеспечения больным ХБП.

Целевые показатели альбумина в крови имели в среднем 94% [95% ДИ 89–98]% пациентов на гемодиализе в РФ в 2024 г. (рис. 10). Уровень альбумина сыворотки крови у диализных пациентов отражает нутритивный статус в этой когорте больных и является важным фактором, влияющим на выживаемость и частоту госпитализаций. Согласно данным некоторых крупных когортных исследований, уровень альбумина выше 35 г/л был ассоциирован с более низким риском смерти, частотой госпитализаций и улучшением качества жизни у пациентов на гемодиализе [18, 19].

По данным мировой статистики, около 10,5% пациентов на диализе в настоящее время имеют сниженный альбумин сыворотки крови [16]. Инфузии 25% раствора альбумина перед процедурой гемодиализа уменьшали частоту интрадиализной гипотензии у пациентов с гипоальбуминемией [20].

В диализных центрах, которые сообщают о числе пациентов с гипоальбуминемией более 10%, следует рассмотреть дополнительное лечение (коррекцию гипоальбуминемии): инфузии раствора альбумина перед процедурой ГД и назначение специализированного лечебного питания.

Показатели фосфорно-кальциевого обмена отражают качество медицинской помощи пациентам на ЗПТ (рис. 11–13). Согласно сообщениям от диализных центров, в среднем по РФ около 69% [95% ДИ 58–79] пациентов имеют целевые показатели фосфатов крови и 71% [95% ДИ 57–81] – целевые показатели паратгормона, что также соответствует мировым данным [16]. Отчеты главных специалистов показывают и достаточно высокие уровни достижения целевых показателей эффективности одного сеанса гемодиализа в среднем по РФ – более 90% пациентов достигли стандартных целевых показателей Kt/V 92% [95% ДИ 84–97] (рис. 14).

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

В 2024 г. на заместительной почечной терапии находилось 579 детей с ХБП 5-й ст., из них 17,4% (n = 101) пациентов детского возраста получали лечение гемодиализом, 13,13% (n = 76) – перитонеальным диализом, 69,5% (n = 402) пациентов детского возраста наблюдались с трансплантированной почкой.

Таблица 3

Показатели эффективности и качества гемодиализа
Indicators of hemodialysis effectiveness and quality

№ пп.	Индикаторы эффективности и качества гемодиализа	Значение	Доля пациентов
1	Гемоглобин	$\geq 100 \leq 120$	≥ 75
2	Альбумин*	≥ 35	≥ 90
3	Кальций**	$\geq 2,1 \leq 2,5$	≥ 75
4	Фосфор	$\leq 1,78$	≥ 70
5	Паратгормон	$\geq 130 \leq 325$	≥ 70
6	Kt/V	$\geq 1,4$	≥ 90

Примечание. Достижение целевых показателей эффективности и качества гемодиализа оценивается по состоянию на 31.12 отчетного года; * – при условии определения альбумина сыворотки в лаборатории бромкрезоловым зеленым; ** – кальций более 2,1 ммоль/л, кроме пациентов, получающих кальцимитетики.

Note. Hemodialysis efficiency and quality indicators are assessed as of December 31 of the reporting year; * – provided that serum albumin levels are measured using the bromocresol green (BCG) method; ** – calcium levels >2.1 mmol/L, excluding patients receiving calcimimetic therapy.

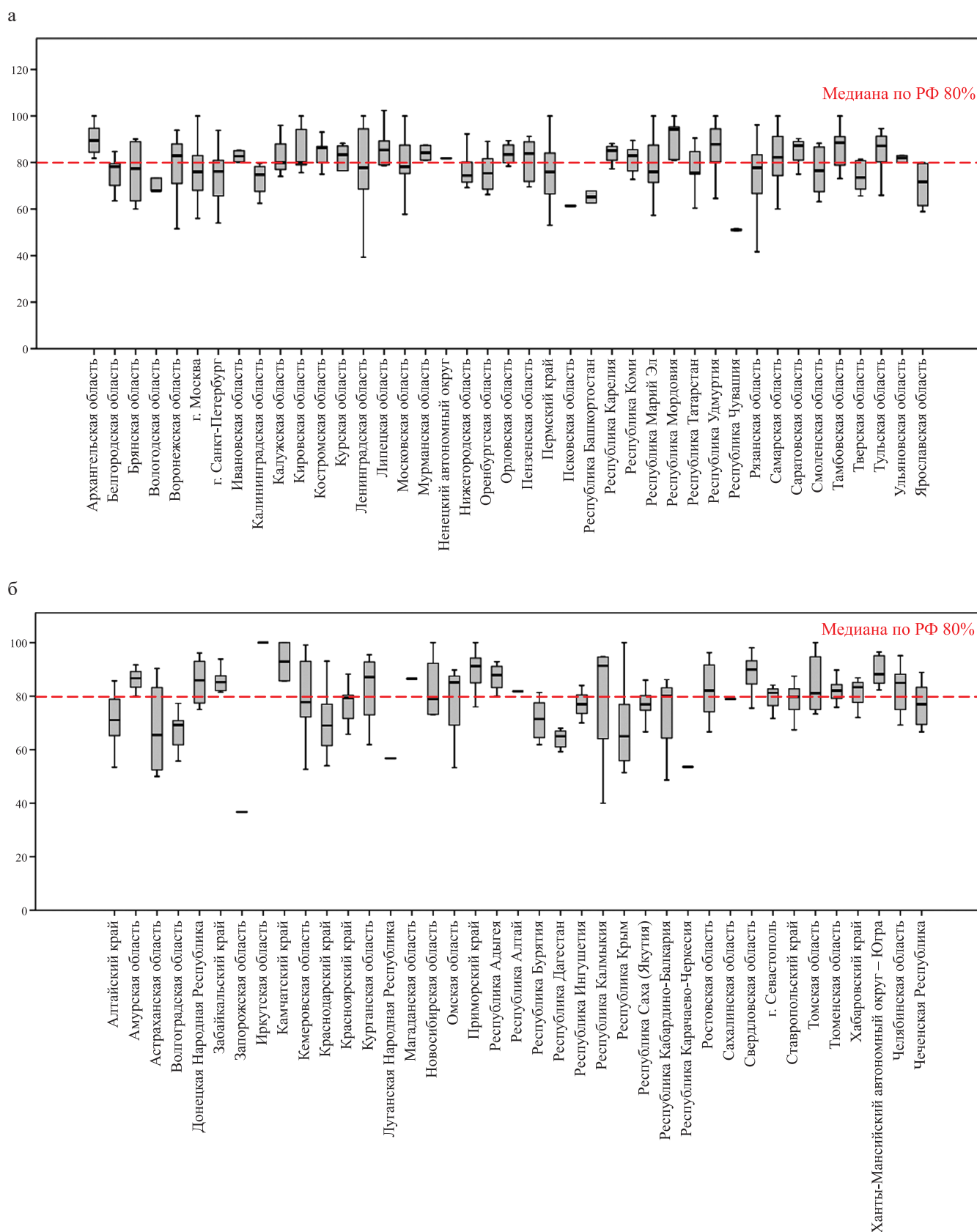


Рис. 9. Процент пациентов с целевым уровнем гемоглобина на диализе в 2024 г.: а – ЦФО, СЗФО, ПФО; б – СКФО, СФО, ДФО, ЮФО, УФО, новые территории. На рисунке представлены медианы и интерквартильный размах [95% ДИ 25–75%]

Fig. 9. Percentage of patients with target hemoglobin levels on dialysis in 2024: а – Central, Northwestern, and Volga Federal Districts; б – North Caucasian, Siberian, Far Eastern, Southern, Ural Federal Districts, and new territories. The figure shows medians and interquartile ranges [95% CI, 25–75%]

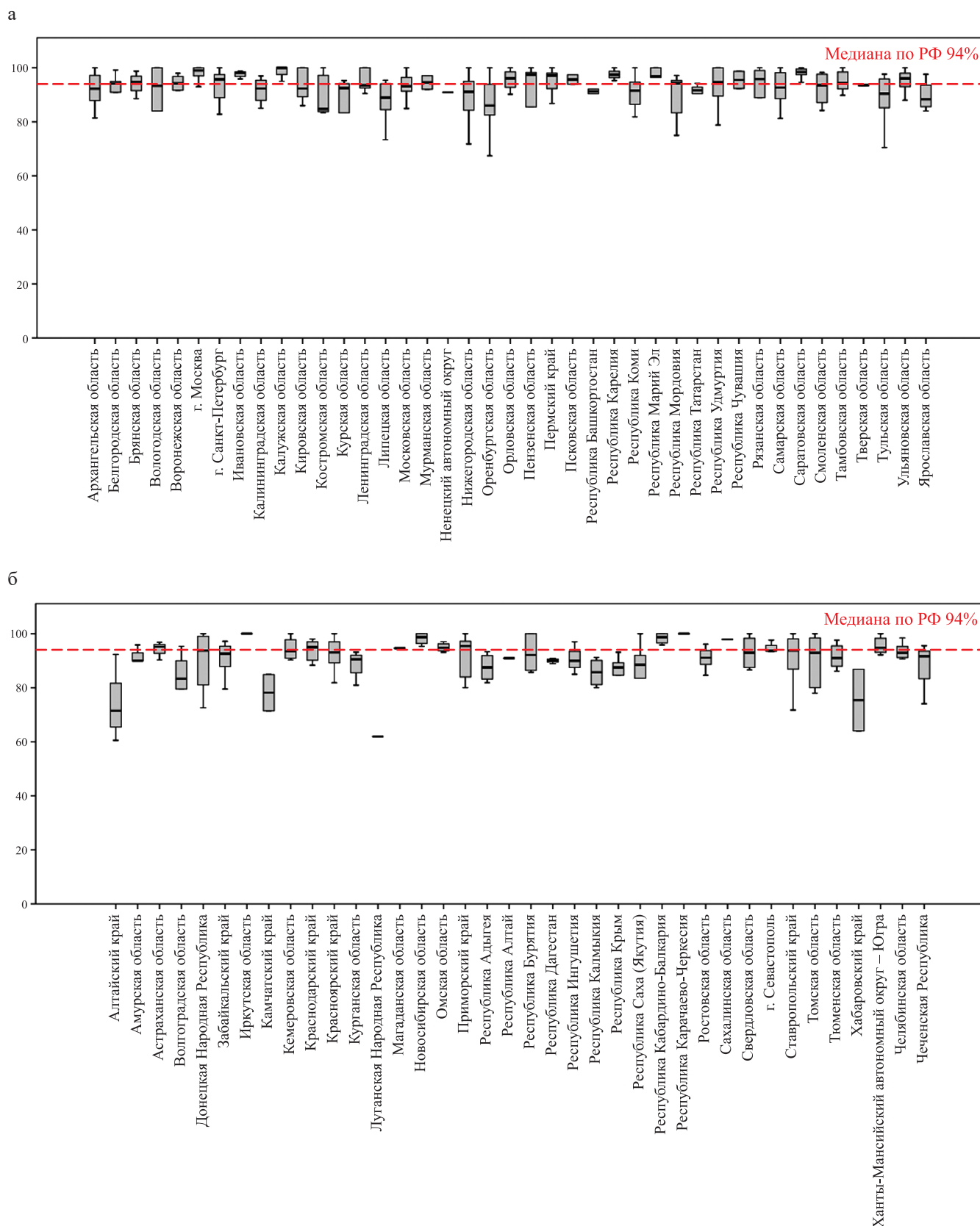


Рис. 10. Процент пациентов с целевым уровнем альбумина на диализе в 2024 г.: а – ЦФО, СЗФО, ПФО; б – СКФО, СФО, ДФО, ЮФО, УФО, новые территории. На рисунке представлены медианы и интерквартильный размах [95% ДИ 25–75]

Fig. 10. Percentage of patients with target albumin levels on dialysis in 2024: а – Central, Northwestern, and Volga Federal Districts; б – North Caucasian, Siberian, Far Eastern, Southern, Ural Federal Districts, and new territories. The figure shows medians and interquartile ranges [95% CI, 25–75%]

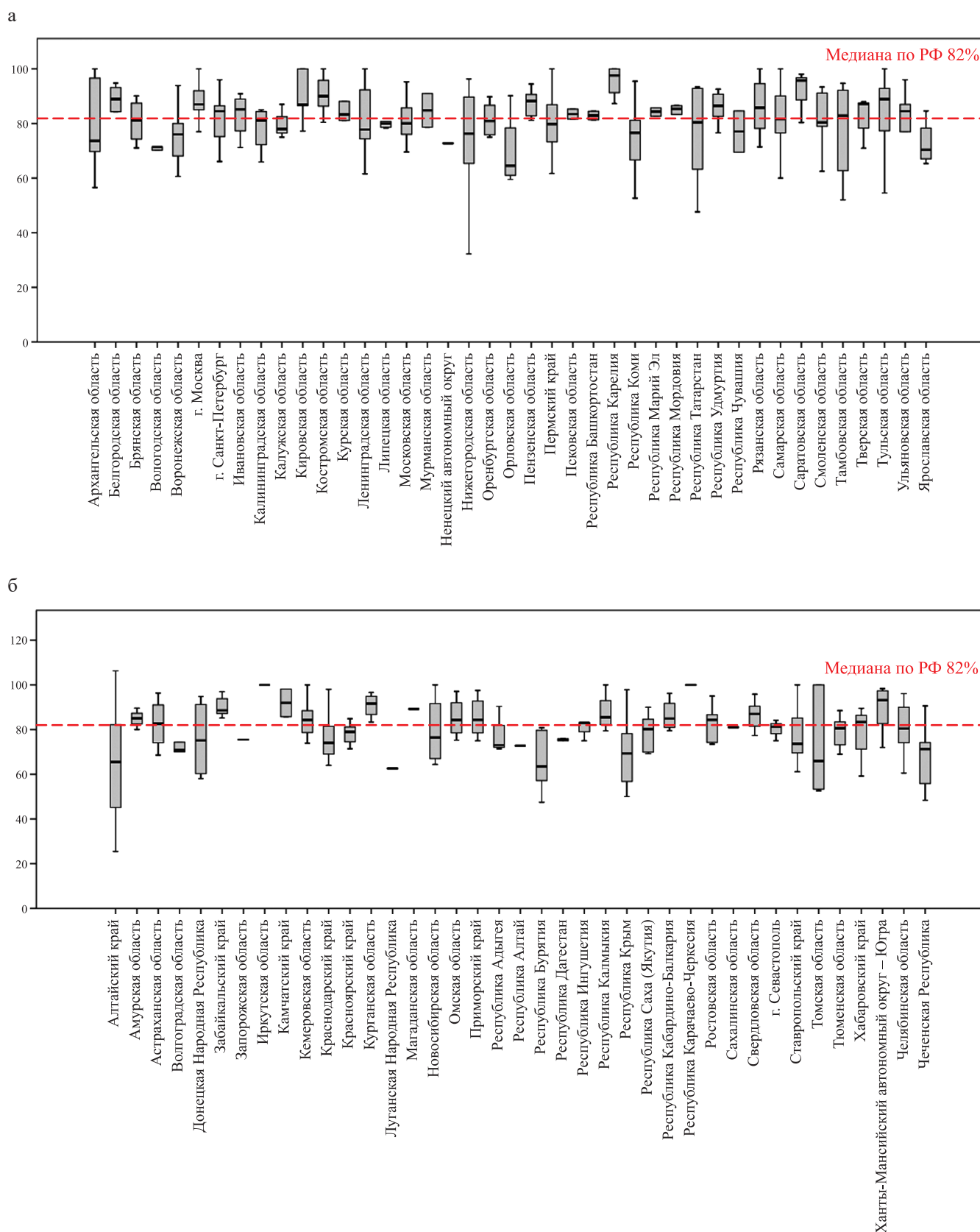


Рис. 11. Процент пациентов с целевым уровнем кальция на диализе в 2024 г.: а – ЦФО, СЗФО, ПФО; б – СКФО, СФО, ДФО, ЮФО, УФО, новые территории. На рисунке представлены медианы и интерквартильный размах [95% ДИ 25–75]

Fig. 11. Percentage of patients with target calcium levels on dialysis in 2024: а – Central, Northwestern, and Volga Federal Districts; б – North Caucasian, Siberian, Far Eastern, Southern, Ural Federal Districts, and new territories. The figure shows medians and interquartile ranges [95% CI, 25–75%]

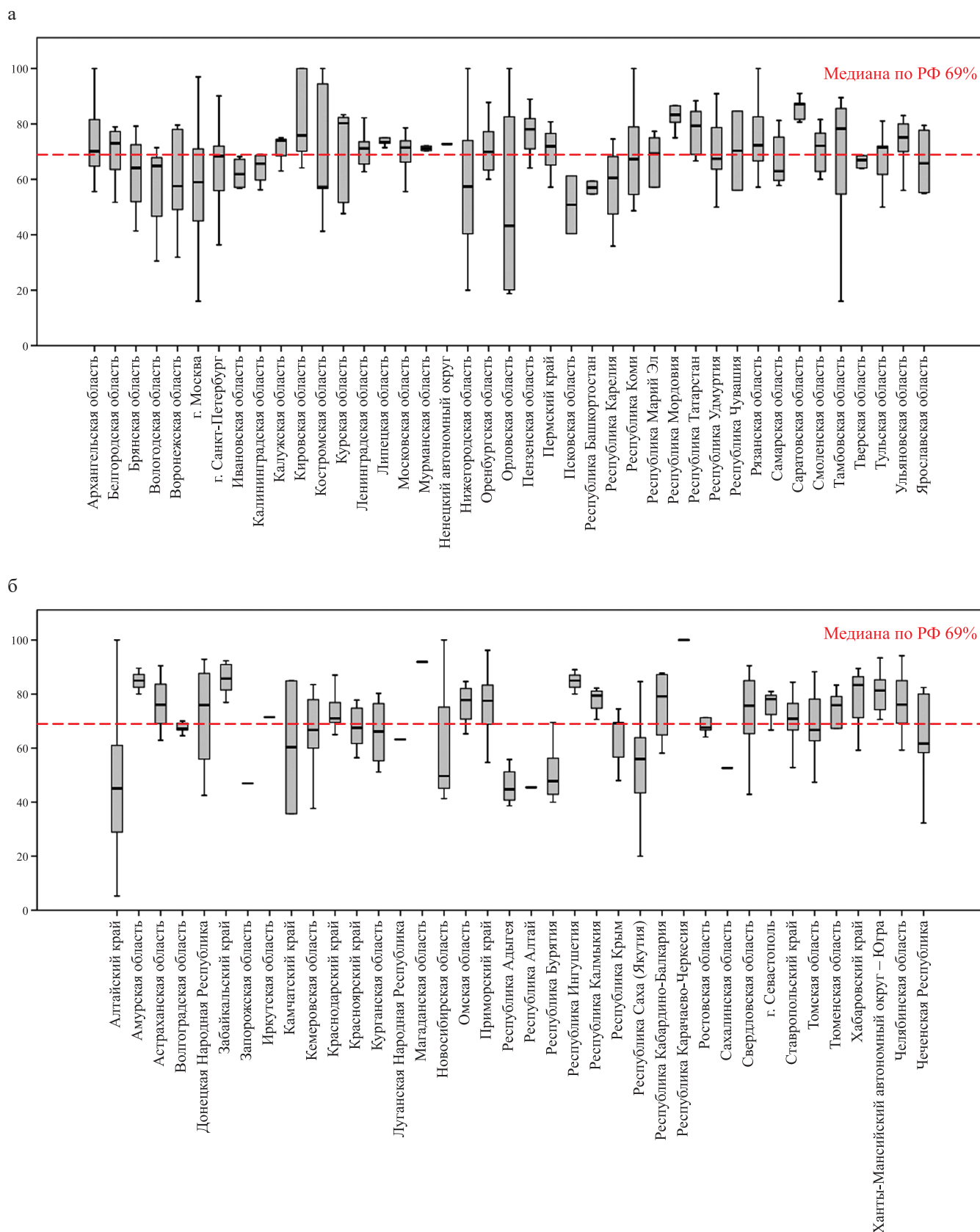


Рис. 12. Процент пациентов с целевым уровнем фосфора на диализе в 2024 г.: а – ЦФО, СЗФО, ПФО; б – СКФО, СФО, ДФО, ЮФО, УФО, новые территории. На рисунке представлены медианы и интерквартильный размах [95% ДИ 25–75%]

Fig. 12. Percentage of patients with target phosphorus levels on dialysis in 2024: а – Central, Northwestern, and Volga Federal Districts; б – North Caucasian, Siberian, Far Eastern, Southern, Ural Federal Districts, and new territories. The figure shows medians and interquartile ranges [95% CI, 25–75%]

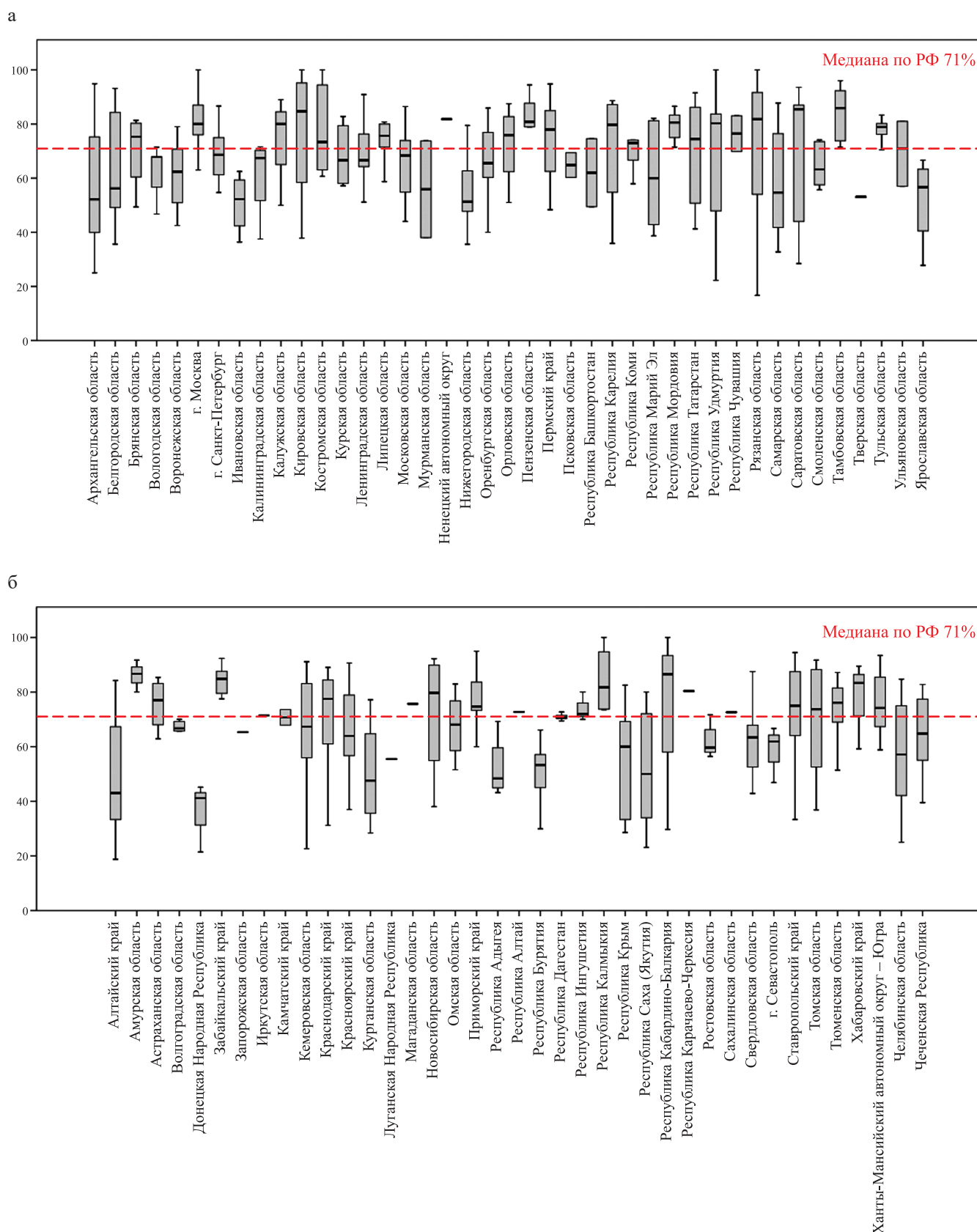


Рис. 13. Процент пациентов с целевым уровнем паратгормона на диализе в 2024 г.: а – ЦФО, СЗФО, ПФО; б – СКФО, СФО, ДФО, ЮФО, УФО, новые территории. На рисунке представлены медианы и интерквартильный размах [95% ДИ 25–75]

Fig. 13. Percentage of patients with target parathyroid hormone levels on dialysis in 2024: а – Central, Northwestern, and Volga Federal Districts; б – North Caucasian, Siberian, Far Eastern, Southern, Ural Federal Districts, and new territories. The figure shows medians and interquartile ranges [95% CI, 25–75%]

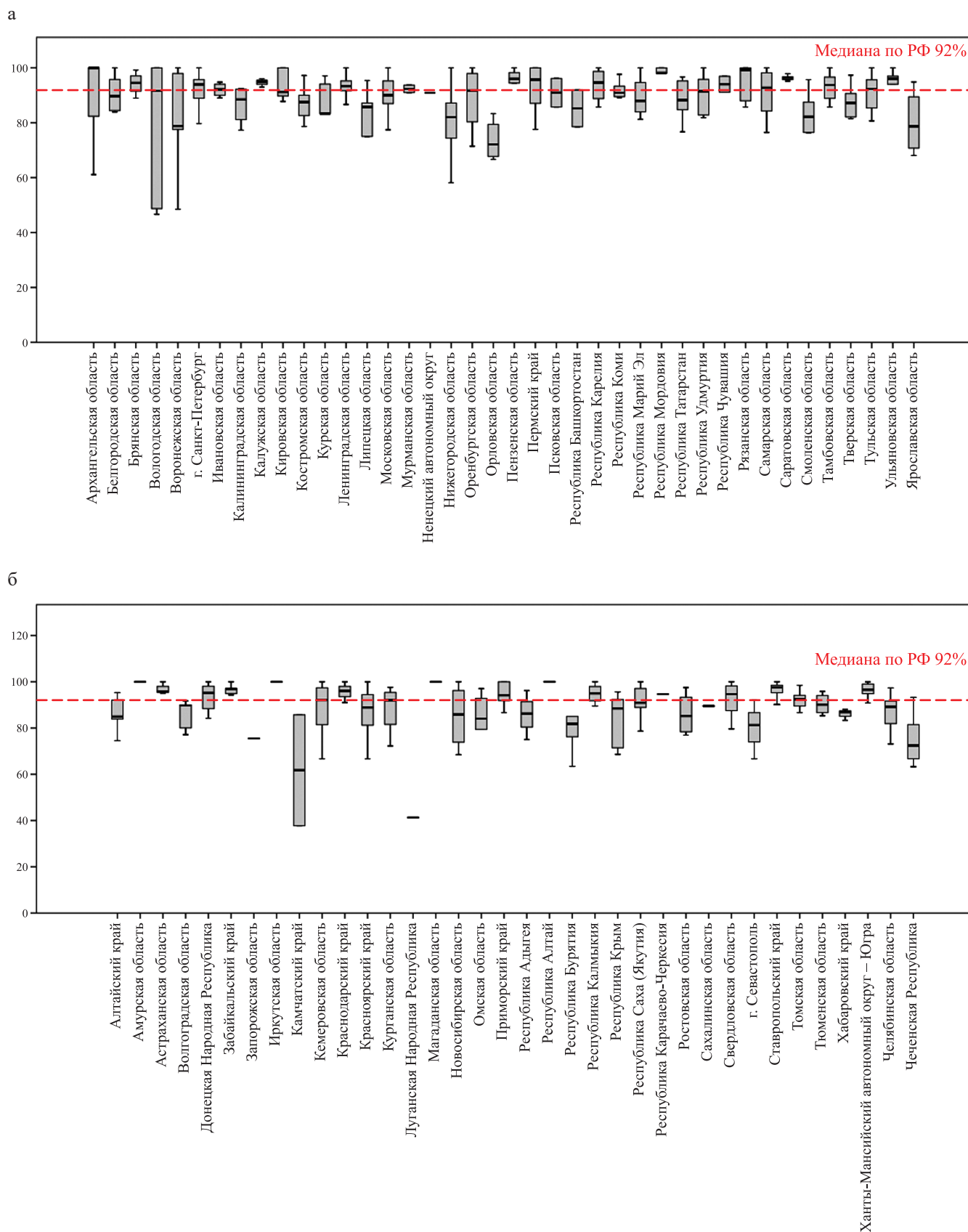


Рис. 14. Процент пациентов с целевым уровнем Kt/V на диализе в 2024 г.: а – ЦФО, СЗФО, ПФО; б – СКФО, СФО, ДФО, ЮФО, УФО, новые территории. На рисунке представлены медианы и интерквартильный размах [95% ДИ 25–75]

Fig. 14. Percentage of patients with target Kt/V levels on dialysis in 2024: а – Central, Northwestern, and Volga Federal Districts; б – North Caucasian, Siberian, Far Eastern, Southern, Ural Federal Districts, and new territories. The figure shows medians and interquartile ranges [95% CI, 25–75%]

У детей преобладающим методом заместительной почечной терапии в РФ является трансплантация почки, вклад других видов ЗПТ значительно меньше (рис. 15).

Во всех группах пациентов детского возраста преобладающим методом ЗПТ является трансплантация

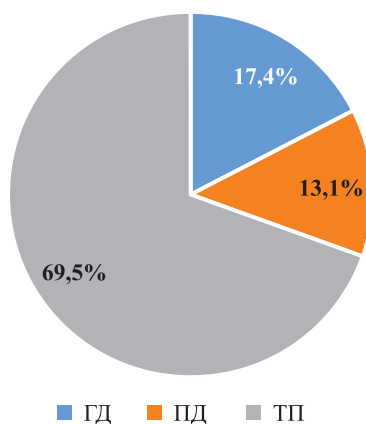


Рис. 15. Соотношение видов заместительной почечной терапии в Российской Федерации у детей в 2024 г.

Fig. 15. Distribution of RRT types among children with stage 5 CKD in the Russian Federation in 2024

почки, доля пациентов с трансплантированной почкой составляет от 76 до 81% от всех детей на ЗПТ. В группе детей от 0 до 4 лет вклад перитонеального диализа составляет 44%, доля старших детей (15–18 лет), которые получают заместительную почечную терапию в виде гемодиализа на подготовительном к трансплантации почки этапе, составляет 19% (рис. 16). В 2024 г. отмечалась тенденция к большему проценту пациентов мужского пола на ЗПТ в целом, на гемодиализе и с трансплантированной почкой в частности (рис. 17).

В структуре исходных заболеваний у детей на заместительной почечной терапии более половины занимают врожденные пороки развития мочевыделительной системы (54,8%), значимый вклад вносят также гломерулонефрит (9,6%) и гемолитико-уремический синдром (10,3%). Около 5% приходится на ХБП неясного генеза, возможно, нераспознанных генетических и других причин, что требует совершенствования диагностики заболеваний почек, в том числе распространения нефробиопсии и доступности генетических исследований, включая молекулярно-генетическое исследование генов атипичного ГУС и панели генов заболеваний почек у пациентов детского возраста с ХБП (рис. 18).

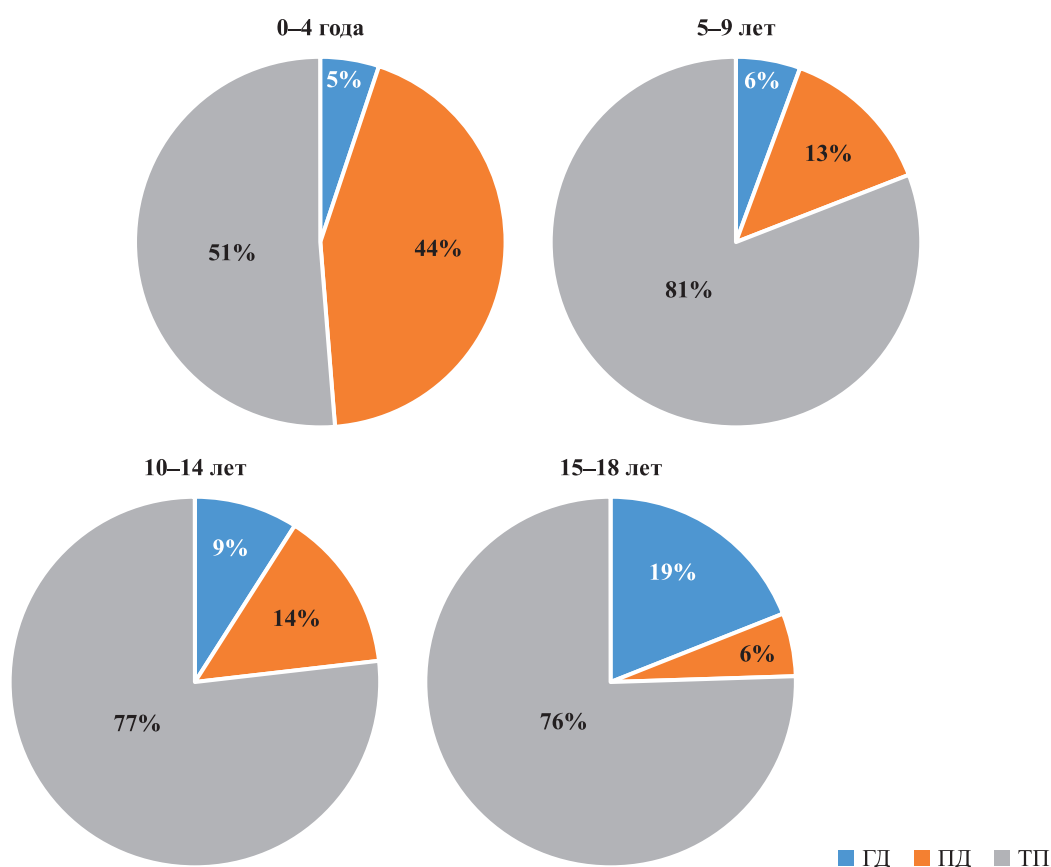


Рис. 16. Распределение по возрасту детей с хронической болезнью почек 5-й ст. на заместительной почечной терапии в Российской Федерации в 2024 г.

Fig. 16. Age distribution of children with stage 5 CKD receiving RRT in the Russian Federation in 2024

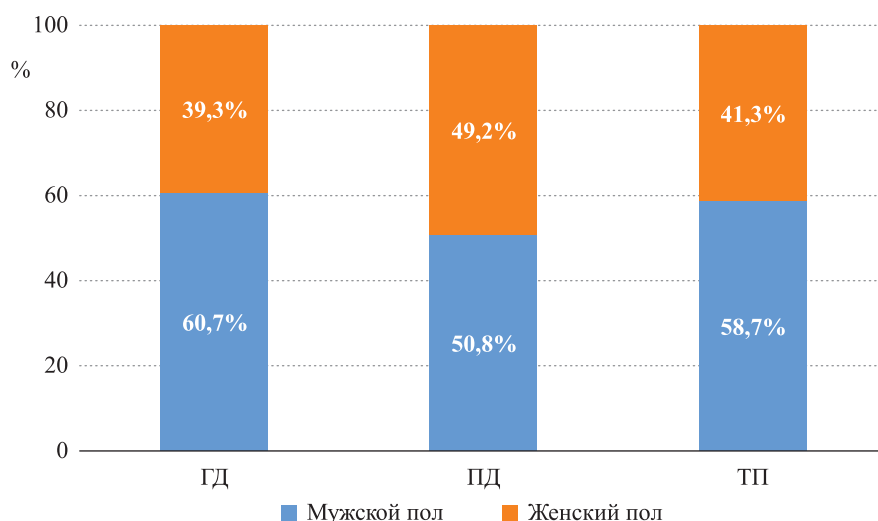


Рис. 17. Распределение по полу детей с хронической болезнью почек 5-й ст. на заместительной почечной терапии в Российской Федерации в 2024 г.

Fig. 17. Gender distribution of children with stage 5 CKD receiving RRT in the Russian Federation in 2024

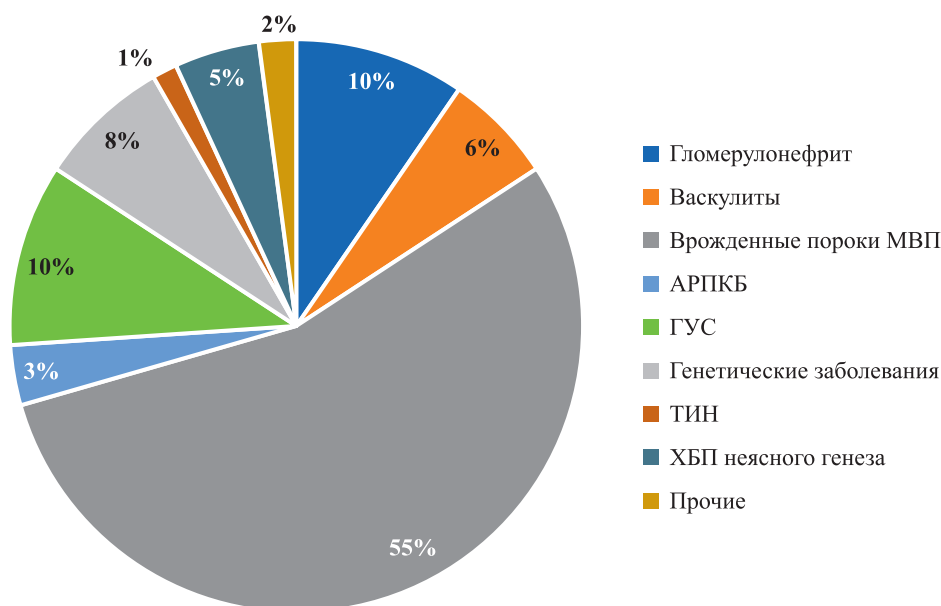


Рис. 18. Структура нозологических причин поражения почек у детей на заместительной почечной терапии в Российской Федерации

Fig. 18. Nosological structure of kidney disease in children receiving RRT in the Russian Federation

Обеспеченность детей заместительной почечной терапией составляет 24,7 на 1 млн детского населения РФ, трансплантацией почки – 17,0, перитонеальным диализом – 3,2, гемодиализом – 4,3.

Наибольшее число детей с трансплантированной почкой наблюдается в Московской области, Челябинской области, г. Санкт-Петербурге, Краснодарском крае, Кемеровской области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центром совершенствования оказания медицинской помощи по профилю «нефрология» НМИЦ

ТИО им. акад. В.И. Шумакова разработан дизайн для проведения ежегодного мониторинга и отработано взаимодействие с регионами, благодаря чему собраны данные о состоянии нефрологической помощи и заместительной почечной терапии по всем регионам РФ. Комплекс показателей, который используется в мониторинге, предложен для работы органам исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья, а также региональным главным внештатным специалистам – нефрологам, по диализу и трансплантологам.

Было отмечено, что учет больных на додиализной стадии ХБП ведется только в 28 (31,5%) из 89 регионов, что затрудняет оценку распространенности додиализных стадий ХБП и планирование/организацию медицинской помощи нефрологическим пациентам. Ведение учета больных с додиализными стадиями ХБП позволит получать более точные данные о распространенности ХБП в РФ, планировать оказание медицинской помощи и совершенствовать нефрологическую службу во всех субъектах РФ, так как известно, что больные ХБП имеют высокий и очень высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений уже на додиализных стадиях, начиная с ХБП 3-й ст. [21].

Необходимость ведения учета нефрологических больных, проведения регулярной диспансеризации пациентов с ХБП, ведения школ для больных с заболеваниями почек диктует потребность в расширении амбулаторной нефрологической службы. Для закрытия кадрового дефицита врачей-нефрологов амбулаторного звена необходима интенсификация обучения профильных специалистов-нефрологов, переподготовки или повышения квалификации врачей смежных специальностей и терапевтов, которые участвуют в лечении больных ХБП. Во многих регионах имеется также дефицит нефрологов, обученных ведению пациентов с трансплантированной почкой. Потребность в таких специалистах будет только расти в связи с ежегодным увеличением количества пациентов с трансплантатом почки.

Одним из инструментов для решения указанной проблемы является Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми (приказ Минздрава России от 15 марта 2022 г. № 168н), а именно включение под динамическое наблюдение всех пациентов с ХБП ст. 3б–5 и пациентов с трансплантированной почкой. Предложения НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова о группах диспансерного наблюдения, периодичности наблюдения и контролируемых показателях представлены в табл. 4. Данное решение потребует от регионов улучшения кадрового обеспечения амбулаторного звена врачами-нефрологами.

Преобладающим методом заместительной терапии в 2024 г. являлся гемодиализ, соотношение пациентов на ГД/ПД/ТП в РФ составило 76,7% / 2,7% / 20,6%. В целом по РФ и по большинству субъектов сохраняется высокий показатель обеспеченности гемодиализом. Несмотря на высокий показатель проведения гемодиализа через АВФ в среднем по РФ, в некоторых регионах отмечен достаточно высокий процент пациентов, которым проводится гемодиализ через временный ЦВК, что связано с длительным ожиданием формирования постоянного сосудистого доступа, что требует обучения и повышения квалификации сосудистых хирургов, создания профиль-

ных отделений и разработки четкой маршрутизации пациентов в этих регионах.

Следует стремиться к полному охвату вакцинацией от вируса гепатита В пациентов на ГД. Одним из подходов может быть рекомендация проведения вакцинации на додиализных стадиях ХБП, что позволит улучшить охват вакцинацией пациентов ХБП и улучшить ее результаты, так как известно, что пациенты с терминальной стадией ХБП могут иметь недостаточный ответ на вакцину. Данный вопрос может обсуждаться в школе для больных ХБП или в процессе диспансерного наблюдения пациентов с ХБП. В регионах с более высоким процентом инфицированных вирусом гепатита С (более 10%) целесообразно разработать меры по увеличению охвата пациентов противовирусной терапией с целью снижения рисков смерти, а также расширения возможностей включения в лист ожидания трансплантации почки.

Обращает на себя внимание невысокая обеспеченность перитонеальным диализом в целом в РФ. Развитие службы перитонеального диализа и доступности заместительной почечной терапии может быть также перспективным в регионах с низкой плотностью населения и большой площадью территории. Перспективно развитие аппаратного перитонеального диализа. Несмотря на то что стоимость аппаратного перитонеального диализа приблизительно на 30% выше, чем непрерывного амбулаторного перитонеального диализа, этот метод демонстрирует преимущества, касающиеся улучшения качества жизни с увеличением физической активности днем, большим объемом фильтрации за ночь, повышением социальной активности, имеет преимущества у детей на этапе ЗПТ до трансплантации почки [22]. Существуют и дальнейшие перспективы развития этого метода в РФ, так как в настоящее время используется 60,2% аппаратов от общего числа ($n = 917$).

Большинство изученных индикаторов эффективности диализа в РФ в 2024 г. соответствовало мировым данным, также как и более низкий процент пациентов с целевыми показателями фосфора и паратгормона. Принимая во внимание важное значение диеты для поддержания целевого уровня фосфора, помимо элиминация этого микроэлемента во время диализа или при приеме лекарственных препаратов повышение приверженности пациентов к лечению и соблюдение рекомендаций по питанию является одной из приоритетных задач обучения в школах больных с терминальной ХБП на диализе.

Увеличение доли пациентов с трансплантированной почкой и пациентов на перитонеальном диализе, особенно в регионах с низкой плотностью населения, является важным направлением развития нефрологической помощи.

Таблица 4

Предложения НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова по организации диспансерного наблюдения больных ХБП 1–5-й стадии и больных с трансплантированной почкой

Recommendations from the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs on regular medical follow-up of patients with stage 1–5 chronic kidney disease (CKD) and kidney transplant recipients

№ п/п	Код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра	Хроническое заболевание, функциональное расстройство, иное состояние, при наличии которых устанавливается диспансерное наблюдение	Минимальная периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций)	Контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения диспансерного наблюдения	Длительность диспансерного наблюдения	Примечания
Диспансерное наблюдение осуществляется врачом-терапевтом						
1	N18.1, N18.2, N18.3	Хроническая болезнь почек стадий 1, 2, 3а (СКФ 45–60 мл/мин)	В соответствии с клиническими рекомендациями, но не реже 2 раз в год	Креатинин крови с расчетом СКФ (не реже 2 раз в год), альбуминурия (не реже 2 раз в год), клинический анализ крови развернутый (не реже 2 раз в год)	Пожизненно; до перевода на заместительную почечную терапию	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога по показаниям (в соответствии с клиническими рекомендациями)
Диспансерное наблюдение осуществляется врачом-нефрологом						
2	N18.3, N18.4	Хроническая болезнь почек стадии 3b (СКФ 30–45 мл/мин)	В соответствии с клиническими рекомендациями, но не реже 4 раз в год	Креатинин крови с расчетом СКФ (не реже 4 раз в год), калий в крови (не реже 4 раз в год), альбуминурия (не реже 4 раз в год), клинический анализ крови развернутый (не реже 2 раз в год)	Пожизненно; до перевода на заместительную почечную терапию	
3	N18.5	Хроническая болезнь почек 5-й стадии до начала заместительной почечной терапии	В соответствии с клиническими рекомендациями, но не реже 1 раза в месяц	Креатинин крови с расчетом СКФ (не реже 12 раз в год), мочевины в крови (не реже 12 раз в год), калий в крови (не реже 12 раз в год), клинический анализ крови развернутый (не реже 2 раз в год)	Пожизненно; до перевода на заместительную почечную терапию	
4	Z94.0	Наличие трансплантированной почки	В соответствии с клиническими рекомендациями, но не реже 4 раз в год	Клинический анализ крови развернутый (не реже 4 раз в год), биохимический анализ крови общетерапевтический (не реже 4 раз в год), лекарственный мониторинг такролимуса/циклоsporина, эверолимуса (не реже 4 раз в год)	Пожизненно; до утраты функции трансплантата	

Примечание. Периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) определена в соответствии с клиническими рекомендациями: «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2); KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). Kidney International Supplements (2017) 7, 1–59; KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements (2012) 2.

Note. The frequency of medical examinations (check-ups and consultations) is determined in accordance with the following clinical guidelines: «Chronic Kidney Disease (CKD)», Ministry of Health of the Russian Federation (URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2); KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). Kidney International Supplements (2017) 7, 1–59; KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements (2012) 2.

Таблица 5

Показатели состояния нефрологической помощи пациентам с ХБП и на заместительной почечной терапии в 2024 г. (89 регионов)

Indicators of nephrological care for patients with CKD and on renal replacement therapy in 2024 (Data from 89 regions)

Заместительная почечная терапия	
Число пациентов на ЗПТ (абс.)	72 672
Обеспеченность ЗПТ на 1 млн населения	557,0
Число пациентов на ГД (абс.)	56 134
Обеспеченность гемодиализом на 1 млн населения	459,6
Число пациентов на ПД (абс.)	1850
Обеспеченность перитонеальным диализом на 1 млн населения	12,7
Число пациентов с функционирующим ТП (абс.)	14 688
Обеспеченность трансплантацией почки на 1 млн населения	84,6
Число центров трансплантации почки	49
Гемодиализ / центры ГД	
Центры/отделения гемодиализа	674
из них государственных	274
Число диализных мест (абс.)	21 372
Обеспеченность диализными местами на 1 млн населения	179,14
Число врачей в диализных центрах/отделениях (абс.)	2670
Число медицинских сестер в диализных центрах/отделениях (абс.)	5774
Количество аппаратов для гемодиализа	14 458
Амбулаторная нефрологическая служба	
Количество кабинетов врачей-нефрологов в амбулаторном звене	537
Число нефрологов на амбулаторном приеме (абс.)	690
из них обученных ведению пациентов с ТП	86
Обеспеченность амбулаторными нефрологами на 50 тыс. прикрепленного населения	0,27
Стационарная служба (отделения нефрологии)	
Число отделений, осуществляющих медицинскую помощь по профилю «нефрология» (абс.)	263
Число нефрологических коек (абс.)	5039
Количество нефрологических коек на 10 тыс. населения	0,35
Число нефрологов в стационаре (абс.)	783
из них обученных ведению пациентов с ТП	187
Число нефрологов (всего)	4143

Как уже отмечалось, за последние пять лет количество трансплантаций почки постоянно возрастало, и в нескольких регионах прирост числа пациентов на ЗПТ происходил за счет увеличения количества реципиентов почечного трансплантата, что можно рассматривать как обнадеживающую тенденцию. Мониторинг нефрологической помощи и заместительной почечной терапии в РФ будет продолжен с оценкой ключевых показателей оказания медицинской помощи больным на всех стадиях ХБП и их динамики. Данные по РФ по основным показателям состояния нефрологической помощи пациентам с ХБП и на заместительной почечной терапии в РФ в 2024 г. представлены в сводной табл. 5.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2016; 11: e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
2. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2·4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Jun 30; 20: 100438. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100438.
3. Santos-Araújo C, Mendonça L, Carvalho DS, Bernardo F, Pardal M, Couceiro J et al. Twenty years of real-world data to estimate chronic kidney disease prevalence and staging in an unselected population. *Clin Kidney J*. 2022. 12; 16 (1): 111–124. doi: 10.1093/ckj/sfac206.
4. Heaf J. The Danish Renal Biopsy Register. *Kidney Int*. 2004; 66 (3): 895–897. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00832.x.

5. Cunningham A, Benediktsson H, Muruve DA, Hildebrand AM, Ravani P. Trends in Biopsy-Based Diagnosis of Kidney Disease: A Population Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2018; 5: 2054358118799690. doi: 10.1177/2054358118799690.
6. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, D'Arrigo G et al. Renal Biopsy in 2015 – From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol.* 2016; 43 (1): 1–19. doi: 10.1159/000444026.
7. Amodu A, Porteny T, Schmidt IM, Ladin K, Waikar SS. Nephrologists' Attitudes Toward Native Kidney Biopsy: A Qualitative Study. *Kidney Med.* 2021; 3 (6): 1022–1031. doi: 10.1016/j.xkme.2021.06.014.
8. Molnár A, Thomas MJ, Fintha A, Kardos M, Dobi D, Tislér A et al. Kidney biopsy-based epidemiologic analysis shows growing biopsy rate among the elderly. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 24479. doi: 10.1038/s41598-021-04274-9.
9. ERA Registry Annual Report 2022; <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2024/09/ERA-Registry-Annual-Report2022.pdf>.
10. Котенко ОН, Омеляновский ВВ, Игнатьева ВИ, Ягненкова ЕЕ, Румянцева ЕИ. Стоимость хронической болезни почек в РФ. *Клиническая нефрология.* 2021; 4: 30–38. Kotenko ON, Omelyanovsky VV, Ignatyeva VI, Yagnenkova EE, Rumyantseva EI. The cost of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Clinical nephrology.* 2021; 4: 30–38. doi: 10.18565/nephrology.2021.4.30-38.
11. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18 (6): 378–395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7.
12. Андрусев АМ, Томила 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. Andrusev 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. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-255-329.
13. Ficociello LH, Busink E, Sawin DA, Winter A. Global real-world data on hemodiafiltration: An opportunity to complement clinical trial evidence. *Semin Dial.* 2022; 35 (5): 440–445. doi: 10.1111/sdi.13085.
14. Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli G, Green S, Hegbrant J, Davenport A et al. Haemodiafiltration versus haemodialysis for kidney failure: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2024 Oct 25; S0140-6736(24)01859-2. doi: 10.1016/s0140-6736(24)01859-2.
15. Guimarães MGM, Tapioca FPM, Dos Santos NR, Tourinho Ferreira FPDC, Santana Passos LC, Rocha PN. Hemodiafiltration versus Hemodialysis in End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Med.* 2024; 6 (6): 100829. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100829.
16. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469_3.
17. <https://usrrs-adr.niddk.nih.gov/2024/end-stage-renal-disease/3-clinical-indicators-and-preventive-care>.
18. Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S. Serum albumin level and risk for mortality and hospitalization in adolescents on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (3): 759–767. doi: 10.2215/CJN.02720707.
19. Leon JB, Albert JM, Gilchrist G, Kushner I, Lerner E, Mach S et al. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (1): 28–36. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.046.
20. Macedo E, Karl B, Lee E, Mehta RL. A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 18. doi: 10.1186/s13054-020-03441-0.
21. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Surapaneni A et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA.* 2023; 330 (13): 1266–1277. doi: 10.1001/jama.2023.17002.

Статья поступила в редакцию 27.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 27.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-204-215

ИМПЛАНТАЦИЯ ТУННЕЛЬНОГО ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО КАТЕТЕРА ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.Л. Шахов, Р.Н. Трушкин, В.И. Вторенко, О.Н. Котенко, Н.Ф. Фролова, М.Ю. Богодаров, Е.С. Кудрявцева, Д.З. Тазетдинов, А.С. Киселев, А.А. Евдокимова
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»,
Москва, Российская Федерация

Обзор посвящен одной из актуальных проблем в создании сосудистого доступа для программного гемодиализа – имплантации туннельных центральных венозных катетеров (тЦВК). Современные конструкции катетеров и новые возможности визуализации за последние годы дали возможность имплантировать тЦВК с минимальным количеством осложнений. Однако существует достаточное количество сложных ситуаций при постановке катетера, требующих индивидуального подхода. В данном обзоре выделены показания и противопоказания к имплантации тЦВК, рассмотрены разновидности катетеров, варианты возможных мест установки; описаны предварительная подготовка пациента к операции и послеоперационное ведение; освещены вопросы осложнений, возникающих в раннем и позднем послеоперационных периодах, и путей их решения. Также представлены дополнительные инструментальные методы, используемые для установки тЦВК. В настоящее время к установке тЦВК применяется стандартизированный подход, который обобщен и представлен в стандартной операционной процедуре (СОП), которая позволяет обеспечивать безопасную имплантацию тЦВК с соблюдением асептики на всех этапах, а также обучение новых членов команды.

Ключевые слова: туннельный центральный венозный катетер, артериовенозная фистула, синтетический сосудистый протез, баллонная ангиопластика.

SURGICAL ASPECTS OF TUNNELED CENTRAL VENOUS CATHETER IMPLANTATION FOR HEMODIALYSIS: A LITERATURE REVIEW

N.L. Shakhov, R.N. Trushkin, V.I. Vtorenko, O.N. Kotenko, N.F. Frolova, M.Yu. Bogodarov, E.S. Kudryavtseva, D.Z. Tazetdinov, A.S. Kiselev, A.A. Evdokimova
City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

This review addresses a key issue in establishing vascular access for maintenance hemodialysis: the implantation of tunneled central venous catheters (TCVCs). Advances in catheter design and imaging technologies in recent years have significantly reduced the risk of complications associated with TCVC placement. Nevertheless, certain complex clinical scenarios still require individualized approaches during implantation. This review highlights the indications and contraindications for TCVC placement, examines the various catheter types and potential insertion sites, and discusses patient preparation, intraoperative considerations, and postoperative care. It also reviews early and late complications, along with strategies for their management. The use of additional imaging modalities to facilitate catheter placement is also presented. Currently, a standardized approach to TCVC implantation is employed, encapsulated in a standard operating procedure (SOP), which ensures adherence to aseptic techniques and provides a structured framework for training new clinical staff.

Keywords: tunneled central venous catheter, arteriovenous fistula, synthetic vascular graft, balloon angioplasty.

Для корреспонденции: Шахов Николай Леонидович. Адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3.
Тел. (926) 212-81-14. E-mail: Nick-graft@rambler.ru

Corresponding author: Nikolay Shakhov. Address: 3, Pehotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (926) 212-81-14. E-mail: Nick-graft@rambler.ru

В совместном заявлении Американского общества нефрологов, Европейской почечной ассоциации и Международного общества нефрологов указано, что к 2021 г. уже более 850 миллионов человек страдают от той или иной формы заболевания почек, что примерно вдвое превышает число людей, страдающих сахарным диабетом (422 миллиона), и в 20 раз превышает распространенность злокачественных новообразований во всем мире (42 миллиона) или количество людей, живущих с ВИЧ/СПИД (36,7 миллиона). Эти оценки основаны на совокупности исследований по всему миру, в которых использовались различные определения хронической болезни почек (ХБП); тем не менее они дают наилучшее представление о распространенности ХБП [1].

В настоящее время количество пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), неуклонно растет, возрастает количество центров для гемодиализа. Также значительно улучшилось качество гемодиализа, и соответственно, увеличивается продолжительность жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). При этом создание удовлетворительного сосудистого доступа для гемодиализа остается актуальной проблемой. Существуют три основные формы доступа для хронического гемодиализа: нативная артериовенозная фистула (АВФ), синтетический сосудистый протез (ССП) и туннельные (манжеточные) центральные венозные катетеры [2].

Согласно рекомендациям KDOQI, считается целесообразным наличие артериовенозного доступа (АВФ или CCP) у пациента, которому требуется гемодиализ, если это соответствует его жизненному плану (Life-Plan) при ТХПН и общим целям лечения. Однако при обоснованных клинических обстоятельствах KDOQI считает целесообразным использовать туннелированные центральные венозные катетеры для долговременного использования у некоторых пациентов [2].

Согласно отчету Американской системы по учету пациентов с почечной патологией (USRDS), с 2018-го по 2022 г. процент пациентов, начинающих получать лечение гемодиализом с использованием катетера, увеличился на 3,9%, достигнув 84,7%, несмотря на все усилия по увеличению доли пациентов, приступающих к гемодиализу с АВФ [3].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ ТУННЕЛЬНОГО ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО КАТЕТЕРА

1. Отсутствие должного созревания фистулы на время начала гемодиализа (несвоевременное обращение к сосудистому хирургу (и врачам других специальностей) приводит к позднему превентивному формированию АВФ).

2. Невозможность установки АВФ или CCP ввиду особенностей анатомии сосудов (глубина залегания вены более 6 мм, что не позволяет выполнить адекватную пункцию, расспынной тип).
3. Отсутствие поверхностных и глубоких вен необходимого диаметра для формирования АВФ или CCP.
4. Тяжелая сердечная недостаточность (значительно снижена фракция выброса ЛЖ) – создание АВФ приведет к дополнительной нагрузке на миокард, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).
5. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, временно имплантируется тЦВК для проведения гемодиализа при развитии катетер-ассоциированной инфекции.
6. Ожидаемая продолжительность жизни пациента <1 года, проводится кратковременный паллиативный диализ.
7. Трансплантация почки от живого донора, запланированная в течение достаточно короткого периода времени.
8. Неопределенность в отношении восстановления функции почек при остром почечном повреждении [4].
9. Отказ пациента от формирования АВФ или CCP [2].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ ТУННЕЛЬНОГО ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО КАТЕТЕРА

1. Острое почечное повреждение, требующее экстренного гемодиализа.
2. Наличие инфекции тЦВК (в качестве мост-терапии/замены).
3. Кратковременная (менее 2 недель) мост-терапия при реконструкции АВФ, не требующей длительного созревания.
4. Продолжающаяся инфекция кровотока и необходимость срочного лечения гемодиализом [4].

Особенной группой в отношении выбора доступа для проведения ГД являются пожилые пациенты. В пожилом возрасте прогрессирование заболевания почек до терминальной стадии влияет на различные терапевтические аспекты, включая и проведение заместительной почечной терапии, и индивидуальные рекомендации по необходимому доступу к диализу [5, 6]. Для пожилых людей с сопутствующими заболеваниями, такими как тяжелая сердечная недостаточность, перитонеальный диализ и ГД с помощью тЦВК часто являются предпочтительными и безопасными вариантами лечения [2, 7].

Используемые в настоящее время туннельные катетеры различаются по конструкции наконечника катетера и способу их введения [8].

ТРИ ОСНОВНЫЕ РАЗНОВИДНОСТИ ТУННЕЛЬНЫХ КАТЕТЕРОВ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА

1. Ретроградные катетеры (первоначально устанавливается катетер в центральную вену, а затем проводится через подкожный туннель).
2. Антеградные катетеры (первоначально катетер проводится через подкожный туннель, а затем устанавливается в центральную вену).
3. Ретроантеградные катетеры (установка катетера возможна двумя разными способами на усмотрение хирурга).

Полиуретановый двухпросветный катетер может быть разной длины (от наконечника до манжеты) – 24, 28, 32, 36, 55 см – и разного диаметра – 10, 12,5, 14,5 и 15 Fr. Конфигурация катетера также может быть разной: прямые и изогнутые (конфигурация уже задана в виде петли или под углом 90 градусов).

КОНСТРУКЦИЯ ПРОСВЕТА И НАКОНЕЧНИКА ДИАЛИЗНОГО КАТЕТЕРА

На практике в настоящее время доступны 5 различных конструкций наконечников для туннельных центральных венозных катетеров: ступенчатые, симметричные, расщепленные, самоцентрирующие и Y-образные (рис. 1) [9].

Катетеры со ступенчатым наконечником имеют суженный артериальный просвет, обращенный к средостению (рис. 1, а). Катетеры с раздельным наконечником имеют разделенный просвет на своих концах, главным образом для уменьшения рециркуляции (рис. 1, в). Стремление производителей к минимизации рециркуляции привело к созданию симметричного наконечника, венозный и артериальный

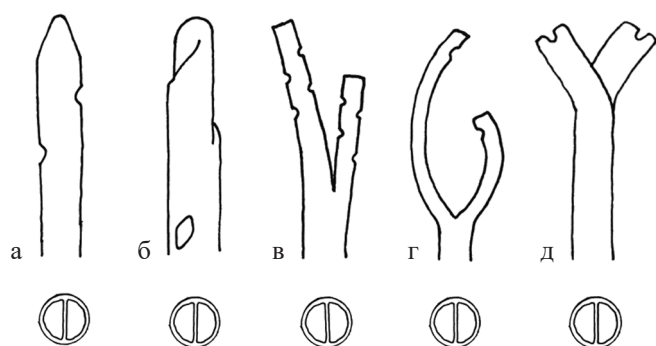


Рис. 1. Разновидности современного дизайна катетеров для гемодиализа: а – катетер ступенчатого типа; б – катетер симметричного типа; в – катетер расщепленного типа; г – катетер самоцентрирующегося расщепленного типа; д – катетер Y-образного типа. Иллюстрация Юри Бассунера [9]

Fig. 1. Modern hemodialysis catheter designs: а – step-tip catheter; б – symmetrical-tip catheter; в – split-tip catheter; г – self-centering split-tip catheter; д – Y-shaped catheter. Illustration by Yuri Bassuner [9]

просветы которого заканчиваются на одном уровне, он также имеет наклонный спиралевидный вырез, что позволяет выводить венозную кровь из катетера в сторону от артериального притока (рис. 1, б) [10]. Показатели рециркуляции у данного наконечника составили 1%, это минимальный показатель в сравнении с другими видами катетеров, для ступенчатого и раздвоенного наконечника рециркуляция составляет 7% при прямом потоке и 10–30% при обратном потоке [11]. Несмотря на то что катетеры с раздвоенным наконечником дольше, чем катетеры со ступенчатым наконечником, сохраняют проходимость, оба типа обеспечивают сопоставимую скорость кровотока [10]. Для сравнения, катетеры с симметричным наконечником обеспечивали более высокую скорость кровотока по сравнению со ступенчатыми катетерами, но при этом первичная проходимость и частота возникновения инфекции и тромбозов были одинаковыми [12]. Другое проспективное рандомизированное исследование показало, что катетеры с симметричным наконечником дольше сохраняют проходимость, а также показывают более низкий уровень дисфункции и рециркуляции крови с обратным током крови по сравнению с катетерами со ступенчатым наконечником [13]. Результаты 4-летнего многоцентрового исследования в Австралии, в котором наблюдались 4722 пациента, показали, что симметричные катетеры и катетеры с раздвоенным наконечником имели более низкий риск дисфункции катетера, требующей его удаления, по сравнению с катетерами со ступенчатым наконечником [14]. Существует и другой дизайн симметричного наконечника катетера, который предполагает, что дистальные просветы расположены под углом на противоположных сторонах катетера, так что кровь, выходящая из венозного порта, отклоняется от крови, поступающей в артериальный порт катетера, и тем самым уменьшается рециркуляция. Этот уникальный наконечник катетера также обеспечивает спиралевидный ламинарный поток, что приводит к меньшей активации тромбоцитов во время диализа, и как следствие, к более длительному сроку службы катетера [15]. Недавнее многоцентровое рандомизированное исследование показало, что катетеры с симметричными наконечниками и катетеры со спиралевидным ламинарным потоком имеют одинаковую 90-дневную первичную проходимость, однако показатели Kt/V были значительно выше в группе катетеров со спиралевидным ламинарным потоком [16]. Самоцентрирующийся катетер представляет усовершенствованную модификацию раздвоенного катетера, боковые порты которого направлены внутрь, чтобы предотвратить контакт со стенкой сосуда, что препятствует образованию фибриновой оболочки и закрытию боковых портов (рис. 1, г). Проспективное многоцентровое исследование показало, что самоцентрирующиеся

катетеры сохраняют высокую скорость потока, более 300 мл/мин, у 87% пациентов в течение 26 недель наблюдения. В ходе исследования не наблюдалось снижения средней скорости потока при диализе и значительных изменений гидравлического сопротивления на артериальных и венозных просветах катетеров [17]. Катетеры с Y-образным наконечником имеют прорези, но у них отсутствуют боковые отверстия (рис. 1, д). Утверждается, что такая конструкция продлевает первичную проходимость и снижает частоту тромбоза катетера и инфекций. Предварительные клинические данные продемонстрировали хорошую проходимость и низкий уровень осложнений [18].

Для повышения эффективности использования катетеров для гемодиализа были разработаны различные покрытия. В качестве антиадгезивного покрытия используется гепарин, который предотвращает образование тромбов и фибриновой оболочки [19], серебро – как антимикробное покрытие. В настоящее время активно разрабатывается перспективное направление «микроструктурирование», суть которого состоит в имитации различных естественных поверхностей (например, поверхность кожи акулы (Sharklet) или листьев лотоса). Применяя технологии микроструктурирования, можно изменять поверхность катетера и потенциально блокировать адгезию бактерий и тромбоцитов, тем самым снижая скорость колонизации и образования фибриновой оболочки [20]. Технология защиты внутренней поверхности катетера с помощью водной эмульсии (WISH) позволяет уменьшать адсорбцию белка и эффективно (до 96%) разрушать адсорбированные белковые структуры на внутренней поверхности, по сравнению с катетерами без покрытия [21].

Стратегии имплантации тЦВК и выбор места (локализации) катетера определяются, согласно рекомендациям KDOQI, после тщательного изучения жизненного плана пациента (Life-Plan), который включает в себя стратегию обеспечения сосудистым доступом для диализа у пациентов с хронической болезнью почек и разрабатывается совместно с пациентом и командой специалистов. В состав команды должны входить следующие специалисты: нефролог, хирург, рентгенолог, медицинская сестра, члены семьи пациента. Выбор места определяется многими критериями: возрастом пациента, длительностью установки тЦВК (до 3 или более 3 месяцев), наличием АВФ или планированием сформировать АВФ на стороне катетера, ожиданием пересадки почки (предполагает необходимость сохранить подвздошные сосуды нескомпрометированными). Место установки тЦВК может быть выбрано из следующего списка, в порядке предпочтения:

- 1) внутренняя яремная вена;
- 2) наружная яремная вена;
- 3) бедренная вена;

- 4) подключичная вена;
- 5) подвздошная вена.

При отсутствии противопоказаний, предшествующей патологии (например, центрального стеноза) или вмешательства (например, кардиостимулятора) предпочтительнее устанавливать тЦВК с правой стороны, из-за более прямой анатомии сосудов в сравнении с левой. Если на одной стороне имеется патология, которая ограничивает создание артериовенозного доступа, но позволяет устанавливать катетер, эта сторона должна использоваться для тЦВК, чтобы сохранить другую сторону для создания артериовенозного доступа [2]. Однако недавний метаанализ не выявил взаимосвязи между односторонним расположением тЦВК и АВФ и сроками созревания фистулы, частотой ее дисфункции [22]. Дисфункция тЦВК, имплантированных в правую внутреннюю яремную вену, встречается реже, чем в левую внутреннюю яремную вену. Установка катетеров с левой стороны сопряжена с более высоким риском интраоперационных осложнений из-за более длинного и изогнутого венозного русла. Исследования также показали более высокий риск их инфицирования и дисфункции. Оптимальное расположение наконечника в правом предсердии имеет решающее значение для адекватной работы левосторонних катетеров [9, 23].

При невозможности имплантации тЦВК в яремные вены рекомендована установка катетера в бедренную вену. Данная локализация является менее предпочтительной по сравнению с яремной веной, потому что у бедренных катетеров выше частота инфекционных (обусловлена анатомической зоной) и тромботических (тромбоз просвета катетера) осложнений.

Постановка катетера в правую или левую подключичные вены не рекомендуется, так как на ее фоне часто развивается стеноз сосудов [2].

Однако встречаются ситуации, когда у пациента очень сложно, практически невозможно, найти подходящую локализацию для постановки тЦВК. Известны работы по имплантации тЦВК в наружную яремную вену [24, 25]. В литературе описаны случаи имплантации тЦВК в нижнюю полую вену в области слияния подвздошных вен у пациента с исчерпанным сосудистым доступом [26], а также транспеченочного введения катетера в нижнюю полую вену у пациента с исчерпанным сосудистым доступом и наличием кава-фильтра в нижней полой вене [9, 27].

ТЕХНИКА ИМПЛАНТАЦИИ тЦВК

Установка туннельного центрального венозного катетера проводится по стандартному алгоритму и обычно выполняется без системной антибактериальной профилактики, так как выполняется в асептических условиях. Рутинное применение антибиотиков сопряжено с риском аллергических реакций, токсич-

ного влияния препаратов и появления резистентных штаммов микроорганизмов [28].

При постановке катетера **ретроградного туннелирования** сначала под ультразвуковым наведением пунктируется вена иглой 18 G, далее заводится металлический проводник до уровня правого предсердия (в рентгенооперационной все визуализируется на экране). При отсутствии интраоперационного рентген-контроля точность установки проводника можно проверить, получив обратный ход металлического проводника (отскакивание при сердечном сокращении), а также выполнив ультразвуковую доплерографию правой подключичной вены (ППВ), левой подключичной вены (ЛПВ), левой внутренней яремной вены (ЛВЯВ) для исключения перемещения проводника в данные сосуды, либо ЭхоКГ для визуализации проводника и далее – концов катетера в области правого предсердия (при этом катетер не должен соприкасаться с трикуспидальным клапаном) [2, 29–31]. Далее выполняется рассечение кожи



Рис. 2. Разрывной интродьюсер 16 Fr – с клапаном обратного хода крови

Fig. 2. 16 Fr Peel-away introducer with integrated blood backflow valve



Рис. 3. Сменный блок с портами

Fig. 3. Removable unit with ports

и подкожно-жировой клетчатки в области проводника – 1,0–1,5 см до *m. platysma*. Затем по проводнику вена дважды дилатируется, и устанавливается разрывной интродьюсер 16 Fr с клапаном обратного хода (рис. 2). Далее устанавливается выбранный катетер и удаляется металлический проводник и интродьюсер. Катетер проверяется на проходимость и зажимается мягким зажимом. В связи с тем что часто отмечается затекание крови (иногда интенсивное) паракатетерно, атравматической иглой с рассасывающейся нитью накладывают 1 шов вокруг катетера через *m. platysma* (что предотвращает развитие таких осложнений, как гематомы в области катетера, кровотечение из послеоперационных ран). Далее обезболивается правая надключичная область, выполняется разрез кожи 0,5 см, вводится металлический проводник катетера по туннелю, туннель дилатируется, и затем проводится катетер через туннель. Рекомендуется выводить катетер на кожу примерно на расстоянии 2 см от манжеты. На наружную часть катетера присоединяется сменный блок с портами (рис. 3). Катетер заполняется раствором гепарина, на кожу накладываются швы и асептическая повязка [4, 32].

При постановке катетера **антеградного туннелирования** в правую внутреннюю яремную вену (ПВЯВ) вена пунктируется иглой 18 G под ультразвуковым наведением, заводится металлический проводник до уровня правого предсердия. Далее выполняется рассечение кожи в области проводника – 1,0–1,5 см до *m. platysma*. Затем выполняется рассечение кожи на 5–7 мм в области правого надплечья от предполагаемого расположения манжеты катетера (2–3 см от подкожного расположения манжеты), затем устанавливается туннелер и по последнему катетер проводится под кожей к месту выхода металлического проводника.

Затем по проводнику вена дважды дилатируется, и устанавливается разрывной интродьюсер 15 Fr с клапаном. Металлический проводник удаляется, и по интродьюсеру устанавливается выбранный катетер (рис. 4). Катетер проверяется на проходимость и заполняется гепарином, на кожу накладываются швы.

Схема постановки тЦВК через правую внутреннюю яремную вену и внешний вид катетера представлены на рис. 5.

Преимущества технология ретроградного туннелирования по сравнению с традиционной антеградной методикой установки:

- 1) ретроградное туннелирование позволяет правильно установить кончик катетера до создания подкожного туннеля, и следовательно, установить манжету в нужном положении;
- 2) техника установки не требует продвижения кончиков катетера через подкожный канал перед введением в вену, что снижает вероятность инфицирования;



Рис. 4. Несменный блок с портами

Fig. 4. Non-removable unit with ports

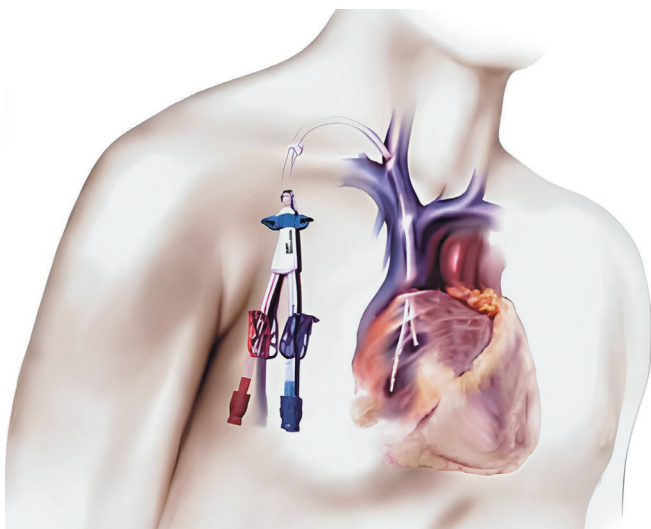


Рис. 5. Окончательный вид тЦВК после установки в область правого предсердия через правую внутреннюю яремную вену

Fig. 5. Final positioning of the tCVC following insertion into the right atrium via the right internal jugular vein

- 3) расщепленный V-образный кончик катетера минимизирует риск окклюзии и снижает уровень рециркуляции диализированной крови менее чем до 5%;
- 4) сменный блок портов позволяет сохранить сосудистый доступ при повреждении внешней части катетера и продлить время его функционирования;
- 5) плотность материала позволяет удерживать угол изгиба катетера после установки (не происходит излома катетера в местах физиологических изгибов), и как следствие, не терять скорость на гемодиализе по сравнению с другими катетерами [32]. При использовании антеградной техники сначала катетер проводится под кожей до места пункции

центральной вены и затем устанавливается в область правого предсердия, незначительное отклонение от траектории туннеля может значительно изменить положение наконечника [33]. Правильное расположение наконечника в правом предсердии (ПП) является важным фактором выживаемости катетера [34, 35]. Следует отметить, что существует риск клинически значимых аритмий из-за механического раздражения тканей сердца проводником и самим катетером. Рекомендуется проводить мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) во время процедуры постановки тЦВК [36].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА, ИСПОЛЪЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ тЦВК

В пересмотренном руководстве по сосудистому доступу KDOQI от 2019 года рекомендуется использовать рентгенологическую визуализацию при имплантации тЦВК, чтобы повысить вероятность успеха и обеспечить безопасность пациента [2]. Пункция яремной вены под ультразвуковым контролем снижает риск неудачных попыток и осложнений [37]. Прямая визуализация проводника в нижней полой вене и позиционирование наконечника катетера при рентгеноскопии считаются «золотым стандартом» для введения тЦВК. **Рентгеноскопический метод** позволяет проводить раннюю диагностику и обеспечить проведение своевременного вмешательства при любых осложнениях процедуры [38]. Однако рентгеноскопия сопряжена с высокой стоимостью и воздействием рентгеновского излучения [39]. В то же время рентгенологические ориентиры соединения верхней полой вены (ВПВ) с правым предсердием (ПП) и тел грудных позвонков не являются надежными. На фронтальных рентгеновских снимках может быть не видно внесосудистого расположения катетера, в сомнительных случаях необходимо введение рентгенконтрастного препарата для четкой визуализации наконечника катетера, также для определения точного места соединения ВПВ/ПП используется чреспищеводная эхокардиография [40–42].

ЭКГ-мониторинг широко используется при постановке тЦВК, для подтверждения правильного нахождения наконечника катетера. На ЭКГ регистрируется высокий зубец Р, если кончик катетера расположен на переходе к правому предсердию – при установке с верхнего плечевого пояса [36]. Исследование с помощью чреспищеводной эхокардиографии показало, что максимальная амплитуда зубца Р наблюдается на уровне кава-предсердного перехода [43]. При постановке катетера через бедренную вену последовательность изменений на ЭКГ отличается [44]. Метод с поддержкой ЭКГ-мониторинга также может быть использован у пациентов с фибрилляцией предсердий [45].

Эхокардиография (ЭхоКГ). Установка катетера с помощью ЭхоКГ обеспечивает прямую видимость наконечника катетера по отношению к анатомическим структурам. Это позволяет избежать установки катетера в нижней полой вене или в непосредственной близости от трехстворчатого клапана. Более того, даже в случае низкого наполнения предсердий можно найти оптимальное положение внутри правого предсердия, для этого в просвет катетера вводится физиологический раствор [29, 30]. Несмотря на то что имеется мало данных об использовании исключительно ультразвукового позиционирования тЦВК, этот метод был недавно описан в достаточно большой группе пациентов с установленными ЦВК. Авторы подтверждали правильное положение катетера, визуализировав проводник в правом предсердии или нижней полой вене [46, 47]. Недавно группа исследователей провела проспективный сбор данных о 134 пациентах, которым последовательно имплантировали тЦВК с использованием ультразвуковой методики. J-образный наконечник из направляющей проволоки, расположенный непосредственно на дистальном конце катетера, является легко узнаваемым ориентиром, что позволяет его безопасно установить. В данной группе в 97% случаев при установке катетера использовался только ультразвуковой контроль, в 3% случаев УЗ-исследование не давало удовлетворительной картинки, но дополнительное использование ЭКГ-мониторинга и инъекции физиологического раствора в просвет катетера обеспечивали правильное позиционирование наконечника катетера [31].

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ тЦВК

К ним относятся инфекция, тромбоз просвета катетера, стеноз и окклюзия центральных вен. Несмотря на то что в конструкции катетеров и материалов, из которых они изготавливаются, были достигнуты определенные успехи, некоторые проблемы, связанные с инфекционными осложнениями и последствиями стеноза центральных вен, остаются нерешенными.

К инфекционным осложнениям относятся: инфицирование наружного отверстия катетера, туннельная инфекция, катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК). Разработанные меры по снижению уровня инфицирования включают соблюдение строгих правил асептики при подключении тЦВК, обучение пациентов и диализного персонала и внедрение местной программы эпидемиологического надзора [48].

При инфицировании наружного отверстия катетера проводятся перевязки с антисептиками (хлоргексидином), что снижает количество случаев КАИК [49, 50]. По мере увеличения количества дней использования катетера возрастает вероятность бактериемии. В одном исследовании у 16,4% пациентов в течение года после установки катетера развилась

КАИК, при этом в большинстве случаев в культурах преобладали микроорганизмы кожной флоры, такие как *S. aureus* и *S. epidermidis*. Важно отметить, что при гематогенном распространении инфекции этими микроорганизмами может развиваться эндокардит, остеомиелит, септический артрит, эпидуральный абсцесс, септический шок и даже смерть [51]. В качестве профилактики КАИК используются антимикробные блокирующие растворы, которые предотвращают колонизацию и образование биопленки, и антикоагулянты. Одна из распространенных комбинаций: гентамицин – 4% цитрат [52]. Использование антимикробных растворов в сочетании с 4% цитратом эффективнее в профилактике КАИК, чем в сочетании с гепарином [53]. Неантибиотические микробные фиксаторы представлены тауролидином, использование которого в комбинации с 4% цитратом или в комбинации с 4% цитратом и урокиназой 25 000 ед. один раз в неделю улучшают функцию диализного катетера и снижают частоту КАИК [54]. В настоящее время используется антимикробный барьерный колпачок, который включает в себя стержень, проходящий в просвет катетера. Стержень и резьба пропитаны ацетатом хлоргексидина, который высвобождается из стержня в раствор для блокировки катетера, данное устройство показало эффективность в виде снижения частоты возникновения КАИК по сравнению со стандартными колпачками [55, 56].

Тромбоз просвета катетера – это частое осложнение при использовании тЦВК. Тромбоз можно разделить на внутренний (тромб в просвете катетера, тромб на кончике катетера и фибриновая оболочка) и внешний (тромбоз в стенке сосуда (плечеголовного ствола, внутренней яремной, подключичной вены), тромбоз в центральной вене (верхняя полая вена) и тромбоз в предсердии) [9]. Патогенез тромбоза связан с травмой эндотелия сосуда при постановке катетера и турбулентным кровотоком. Для профилактики применяется гепариновый «замок». Первой помощью при возникновении данного осложнения является местная фибринолитическая терапия. Тромболитические препараты, например алтеплаза, обычно используются для восстановления достаточного кровотока. Тромболитические препараты также можно использовать в профилактических целях вместо гепаринового «замка» [57]. В рандомизированном контролируемом исследовании было обнаружено, что при использовании комбинации тауролидина и гепарина два раза в неделю и тауролидина и урокиназы один раз в неделю было достигнуто значительное снижение частоты инфекции и тромбозов по сравнению с применением 4% раствора цитрата. При этом также применение тауролидина показало фармакоэкономическую эффективность в отношении общих затрат на одного пациента в год [58]. Наиболее тяжелым осложнением является тромб в правом

предсердии, связанный с катетером. У пациентов на гемодиализе данное осложнение проявляется в виде лихорадки, сепсиса, тромбоэмболии легочной артерии, но более чем в 20% случаев заболевание протекает бессимптомно. Стратегия лечения тромба в правом предсердии, связанного с катетером, до конца не определена, наряду с удалением катетера могут проводиться антикоагулянтная терапия, тромболизис и хирургическая тромбэктомия [59]. Учитывая, что удаление катетера до начала антикоагулянтной терапии может привести к тромбоэмболии легочной артерии, в большинстве случаев при диагнозе: «тромб в правом предсердии, связанный с катетером» удаление катетера выполняют после введения терапевтических доз антикоагулянтных препаратов. Также была предложена методика удаления катетера в сочетании с антикоагулянтной терапией при наличии тромба менее 6 см, в то время как хирургическая тромбэктомия показана при наличии тромба более 6 см. Тромболизис редко бывает успешным при данном состоянии, хотя он рекомендуется при гемодинамически не стабильной тромбоэмболии [60, 61]. Данное утверждение было доказано в недавнем исследовании у 178 пациентов с наличием тромба в правом предсердии, связанного с катетером [62]. По результатам другого ретроспективного исследования с участием 20 пациентов сообщалось, что удаление туннельного катетера в сочетании с антикоагулянтной/антиагрегантной терапией может быть эффективной стратегией лечения пациентов на гемодиализе с тромбом в правом предсердии [63]. У пациентов с истощенным сосудистым доступом, у которых нельзя удалить центральный венозный катетер, можно рассмотреть вариант лечения, сочетающий тромболитический раствор и системную антикоагуляцию без удаления катетера [64]. Также отсутствуют убедительные доказательства эффективности лечения бессимптомной тромбоэмболии легочной артерии. Антикоагулянтная терапия рекомендуется, если у пациента имеет место тромбоэмболия главных, долевых и/или сегментарных легочных артерий, при сопутствующем тромбозе глубоких вен или если у пациента имеется онкопатология [65]. Несмотря на принимаемые меры, смертность у пациентов на хроническом гемодиализе, связанная с наличием тромба в правом предсердии, связанного с катетером, составляет около 18% [59], а тромбоэмболия легочной артерии связана с летальным исходом в течение 3 месяцев примерно у 15% пациентов [65].

Образование фибриновой оболочки, состоящей из гладкомышечных клеток и коллагенового матрикса, покрытого эндотелиальными клетками. В течение нескольких дней она образует манжетку, окружает катетер, начиная с места входа в кровеносный сосуд, и действует как односторонний клапан. Лечение данной патологии включает замену катетера с баллонной

ангиопластикой или без нее, в редких случаях – удаление фиброзной ткани [66, 67].

Стеноз и окклюзия центральных вен является серьезной и часто встречающейся проблемой у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Частота встречаемости стенозов центральных вен у этой категории больных одна из самых высоких: от 20 до 50% [2]. На фоне функционирующей АВФ или ССП с ипсилатеральной стороны стенозы центральных вен протекают со значительно более выраженной симптоматикой, чем в общей популяции больных с этой патологией [19]. KDOQI рекомендуют чрескожную транслюминальную ангиопластику со стентированием или без него в качестве предпочтительного метода лечения центральных венозных стенозов [2]. Показатели технического успеха составляют 70–90%. Однако методы ангиопластики могут приводить к разрыву интимы сосудов, что, в свою очередь, – к рецидиву венозного стеноза [68]. Использование стентов позволяет устранить извитость стенотических поражений, предотвращает эластическую ретракцию после баллонной ангиопластики, устраняет расслоение, ограничивающее кровоток, и сохраняет проходимость вен [2]. Использование баллонов высокого давления, покрытых антипролиферативными средствами (паклитаксел), показало лучшие результаты вторичной проходимости через 6 и 12 месяцев по сравнению с традиционными баллонами [69, 70].

У пациентов с окклюзией центральной вены используется сложный гибридный катетер – сосудистый протез (HeRo). Катетерная часть (венозный компонент) представлена рентгенконтрастной силиконовой трубкой с плетеным нитиноловым армированием, 6,3 мм в диаметре, 40 см в длину, и артериальным компонентом – сосудистым протезом из политетрафторэтилена, 7,3 мм в диаметре, 53 см в длину, и титанового адаптера. Данная конструкция обеспечивает пациентов гемодиализным доступом длительного использования в обход стенозированного участка при стенозах (окклюзиях) центральных вен [71].

ЗАМЕНА ТЦВК

Дисфункция катетера определяется руководящими принципами KDOQI как неспособность поддерживать кровоток, достаточный для проведения ГД, без существенного удлинения лечения ГД. Дисфункция катетера, вызванная перегибом, переломом, перекручиванием, миграцией и неправильным положением наконечника катетера, требует удаления или замены катетера [2]. Замена катетера может быть выполнена с созданием нового туннеля и места выхода или с введением направляющей проволоки через существующий катетер (с новым туннелем или без него) [72, 73].

Таблица 1

Имплантация туннельного центрального венозного катетера**Key steps in the implantation of a tunneled central venous catheter**

№	Имплантация туннельного центрального венозного катетера
1	Хирургическая асептика: а) хирургическая дезинфекция рук б) стерильные перчатки, халат и маска для лица в) ограниченное стерильное хирургическое поле
2	Использование двухкомпонентного асептического раствора, состоящего из спирта и остаточного действующего вещества (например, хлоргексидина, октенидина дигидрохлорида)
3	Предпочтительная имплантация катетера в правую внутреннюю яремную вену а) установка катетера в подключичные и бедренные вены только при окклюзии внутренних яремных вен
4	Пункция центральной вены только под ультразвуковым контролем
5	Контроль правильного положения кончика катетера, а именно в середине правого предсердия: а) второй (дополнительный) метод контроля (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгеноскопия) б) аспирационный тест шприцем (20 мл) перед установкой катетера
6	Применение стерильных повязок для перевязки катетера (в идеале полунепроницаемые прозрачные повязки)
7	Обучение пациентов основам асептики: а) гигиена рук б) знания о рисках использования катетера в) способность выявлять признаки инфекции катетера г) инструкция о поведении пациентов с катетером вне диализного отделения д) уход за катетером е) инструкция по поддержанию области установленного катетера в сухом и чистом состоянии, запрет приема душа в течение 3 дней после установки катетера ж) использование водонепроницаемой повязки во время принятия душа

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Для обеспечения проведения эффективной и безопасной процедуры имплантации катетера и его дальнейшего обслуживания важно принять целый комплекс мер. Все компоненты процедуры установки и обслуживания катетера требуют соблюдения единого стандарта, который может быть изложен в стандартной операционной процедуре (СОП), в соответствии с которой можно проводить обучение новых членов команды и контролировать соблюдение мер безопасности. Приводим пример адаптированной нами стандартной процедуры по улучше-

Таблица 2

Уход за туннельным центральным венозным катетером и удаление катетера**Guidelines for the care and removal of a tunneled central venous catheter**

№	Уход за катетером
1	Соблюдение техники асептики (использовать перчатки и халат) при каждом случае обращения с катетером а) использование раствора хлоргексидина при обработке места выхода катетера на кожу
2	Повязка: а) должна защищать от воздействия окружающей среды б) при необходимости дополнительного снижения риска инфицирования повязка может быть пропитана хлоргексидином в) должна регулярно меняться, не менее 1 раза в неделю
3	Антимикробный фиксирующий раствор (например, на основе цитрата или тауролидина)
4	Если у пациента имеет место интраназальная инфекция <i>S. aureus</i> , то необходимо использовать мупироцин в комплексе лечения
5	Обучение пациента
Удаление катетера	
1	Удаление катетера в плановом порядке необходимо выполнять не позднее 2 недель после последнего использования
2	Тромбированный туннельный катетер следует заменить на новый как можно скорее
3	В случае системных инфекций кровотока (КАИК, сепсис) следует рассмотреть вопрос об удалении катетера
4	Не рекомендуется выполнять замену катетера по проводнику

нию качества имплантации и использования тЦВК (табл. 1, 2) [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня без туннельных центральных венозных катетеров невозможно представить ведение пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом. В настоящее время широко применяются стандартные методики имплантации туннельных катетеров, которые позволяют сформировать доступ в большинстве случаев, но при наличии нестандартной ситуации (исчерпанный сосудистый доступ) требуются индивидуальный подход к каждому такому пациенту и разработка новых оперативных методик [75].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024; 105 (4S): S117–S314.
- Lok CE, Huber TS, Lee T et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020. 75 (4): S1–S164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
- United States Renal Data System. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2023.
- Bernd Schröppel, Lucas Bettac, Lena Schulte-Kemna et al. Placement of tunnelled haemodialysis catheters – interventional standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2025; 40: 264–272. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae181>.
- O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2758–2765. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007040422>.
- Schulte-Kemna L, Künzig M, Dallmeier D et al. [Frailty in renal diseases]. *Z Gerontol Geriatr.* 2021; 54: 708–716. <https://doi.org/10.1007/s00391-021-01953-0>.
- Lyu B, Chan MR, Yevzlin AS et al. Catheter dependence after arteriovenous fistula or graft placement among elderly patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2021; 78: 399–408.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.019>.
- Boubes K, Shaikh A, Alsaukas Z et al. New directions in ensuring catheter safety. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020; 27: 228–235. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.02.004>.
- Husameddin El Khudari, Merve Ozen, Bridget Kowalczyk et al. Hemodialysis Catheters: Update on Types, Outcomes, Designs and Complications. *Semin Intervent Radiol.* 2022 Feb 18; 39 (1): 90–102. doi: 10.1055/s-0042-1742346.
- D M, Trerotola SO, Clark T. Clinical and Regulatory Considerations for Central Venous Catheters for Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13 (12): 1924–1932. doi: 10.2215/CJN.14251217.
- Vesely TM, Ravenscroft A. Hemodialysis catheter tip design: observations on fluid flow and recirculation. *J Vasc Access.* 2016; 17 (01): 29–39. doi: 10.5301/jva.5000463.
- Van Der Meersch H, De Bacquer D et al. Hemodialysis catheter design and catheter performance: a randomized controlled trial [published correction appears in *Am J Kidney Dis.* 2015 May; 65 (5): 810]. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.02.017.
- Hwang HS, Kang SH, Choi SR et al. Comparison of the palindrome vs. step-tip tunneled hemodialysis catheter: a prospective randomized trial. *Semin Dial.* 2012; 25 (05): 587–591. doi: 10.1111/j.1525-139X.2012.01054.x.
- Benjamin Lazarus, Kevan R Polkinghorne, Martin Gallagher et al. Tunneled Hemodialysis Catheter Tip Design and Risk of Catheter Dysfunction: An Australian Nationwide Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2024 Apr; 83 (4): 445–455. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.09.021.
- Clark TW, Redmond JW, Mantell MP. Initial Clinical Experience: Symmetric-Tip Dialysis Catheter with Helical Flow Characteristics Improves Patient Outcomes. *J Vasc Interv Radiol.* 2015; 26 (10): 1501–1508. doi: 10.1016/j.jvir.2015.06.033.
- Nadolski GJ, Redmond J, Shin B. Comparison of Clinical Performance of VectorFlow and Palindrome Symmetric-Tip Dialysis Catheters: A Multicenter, Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2020; 31 (07): 1148–1155. doi: 10.1016/j.jvir.2020.02.001.
- Anil K Agarwal, Stephen R Ash. Maintenance of blood flow rate on dialysis with self-centering CentrosFLO catheter: A multicenter prospective study. *Hemodial Int.* 2016 Oct; 20 (4): 501–509. doi: 10.1111/hdi.12443.
- Tal MG, Peixoto AJ, Crowley ST et al. Comparison of side hole versus non side hole high flow hemodialysis catheters. *Hemodial Int.* 2006; 10 (01): 63–67. doi: 10.1111/j.1542-4758.2006.01176.x.
- Bulent Arslan, Abdulrahman Masrani. Patency and time to malfunction comparison of BioFlo Duramax to Equistream hemodialysis catheters. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2016; 27 (3): S199–S200. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.12.514>.
- May RM, Magin CM, Mann EE. An engineered micro-pattern to reduce bacterial colonization, platelet adhesion and fibrin sheath formation for improved biocompatibility of central venous catheters. *Clin Transl Med.* 2015; 4: 9. doi: 10.1186/s40169-015-0050-9.
- David W Sutherland Jr, Zachary D Blanks, Xin Zhang. Relationship Between Central Venous Catheter Protein Adsorption and Water Infused Surface Protection Mechanisms. *Artif Organs.* 2018 Nov; 42 (11): E369–E379. doi: 10.1111/aor.13274.
- Koudounas G, Giannopoulos S, Volteas P et al. Arteriovenous fistula maturation in patients with ipsilateral versus contralateral tunneled dialysis catheter: a systematic review and metaanalysis. *Ann Vasc Surg.* 2024; 103: 14–21. doi: 10.1016/j.avsg.2023.11.048.
- Engstrom BI, Horvath JJ, Stewart JK et al. Tunneled internal jugular hemodialysis catheters: impact of laterality and tip position on catheter dysfunction and infection rates. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24: 1295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.05.035>.
- Ali Akbar Beigi, Ali Sharifi, Hafez Gaheri et al. Placement of long-term hemodialysis catheter (permcath) in patients with end-stage renal disease through external jugular vein. *Advanced Biomedical Research.* 2014 Dec; 3 (1): 252. doi: 10.4103/2277-9175.146381.
- Pei Wang, Yufei Wang, Yingjin Qiao et al. Retrospective Study of Preferable Alternative Route to Right Internal Jugular Vein for Placing Tunneled Dialysis Catheters: Right External Jugular Vein versus Left Internal Jugular Vein. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0146411. doi: 10.1371/journal.pone.0146411.
- Янковой АГ, Зулкарнаев АБ. Хирургическая имплантация туннельного диализного катетера в нижнюю полую вену. Клиническое наблюдение. *Нефрология и диализ.* 2023; 25 (1): 111–115. Yankovoy AG, Zulkarnayev AB. Surgical implantation of a tunnel dialysis catheter into the inferior vena cava. Case report. *Nephrolo-*

- gy and Dialysis. 2023; 25 (1): 111–115. (In Russ.). doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-111-115.
27. Hieu M Vo, Raeeha Syeda, Mohammad Ali. Inferior Vena Cava Placement of a Transhepatic Tunneled Dialysis Catheter in a Patient with Atypical Hepatic Venous Anatomy. *A Case Report*. 2024 Sep 13; 16 (9): e69365. doi: 10.7759/cureus.69365.
 28. Buetti N, Souweine B, Mermel L et al. Concurrent systemic antibiotics at catheter insertion and intravascular catheter-related infection in the ICU: a post hoc analysis using individual data from five large RCTs. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27: 1279–1284. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.026.
 29. Korsten P, Kuczera T, Wallbach M et al. The rapid atrial swirl sign for ultrasound-guided tip positioning of retrogradetunneled hemodialysis catheters: a cross-sectional study from a single center. *J Clin Med*. 2021; 10: 3999. https://doi.org/10.3390/jcm10173999.
 30. Da Hora Passos R, Ribeiro M, da Conceição LFMR et al. Agitated saline bubble – enhanced ultrasound for the positioning of cuffed, tunneled dialysis catheters in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Access*. 2019; 20: 362–367. https://doi.org/10.1177/1129729818806121.
 31. Kächele M, Bettac L, Hofmann C et al. Feasibility analysis of ultrasound-guided placement of tunneled hemodialysis catheters. *Kidney Int Rep*. 2023; 8: 2001–2007. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.07.03.
 32. Bream PR. Update on insertion and complications of central venous catheters for hemodialysis. *Semin Interv Radiol*. 2016; 33: 31–38. doi: 10.1055/s-0036-1572547.
 33. Sharma M, Tong WL, Thompson D et al. Placing an appropriate tunneled dialysis catheter in an appropriate patient including the nonconventional sites. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2023; 13: 28190–28290. https://doi.org/10.21037/cdt-22-426.
 34. Maggiani-Aguilera P, Chávez-Iñiguez JS, Navarro-Gallardo JG et al. The impact of anatomical variables on haemodialysis tunnelled catheter replacement without fluoroscopy. *Nephrology (Carlton)*. 2021; 26: 824–832. doi: 10.1111/nep.13909.
 35. Engstrom BI, Horvath JJ, Stewart JK et al. Tunneled internal jugular hemodialysis catheters: impact of laterality and tip position on catheter dysfunction and infection rates. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24: 1295–1302. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.05.035.
 36. Practice guidelines for central venous access 2020: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. *Anesthesiology*. 2020; 132: 8–43. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002864.
 37. Rabindranath KS, Kumar E, Shail R et al. Use of real-time ultrasound guidance for the placement of hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58: 964–970. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.07.025.
 38. Prasad P, Vachharajani TJ. Non-fluoroscopic techniques to insert a tunneled hemodialysis catheter. *Kidney Int Rep*. 2023; 8: 2191–2193. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.09.023.
 39. Yevzlin AS, Song GU, Sanchez RJ et al. Fluoroscopically guided vs modified traditional placement of tunneled hemodialysis catheters: clinical outcomes and cost analysis. *J Vasc Access*. 2007; 8: 245–251. https://doi.org/10.1177/112972980700800405.
 40. Hsu JH, Wang CK, Chu KS et al. Comparison of radiographic landmarks and the echocardiographic SVC/RA junction in the positioning of long-term central venous catheters. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50: 731–735. https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.01025.x.
 41. Schuepfer AC, Schuepfer G, Mauch J. Three near fatal or fatal complications during implantation of tunnelled hemodialysis catheters learning from experts. *Anaesthesiologie*. 2022; 71: 541–545.
 42. Rattka M, Rottbauer W, Markovic S. Acute chest pain following parenteral infusion. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2021; 118: 841. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0094.
 43. Jeon Y, Ryu HG, Yoon SZ et al. Transesophageal echocardiographic evaluation of ECG-guided central venous catheter placement. *Can J Anaesth*. 2006; 53: 978–983. https://doi.org/10.1007/BF03022525.
 44. Gibault P, Desruennes E, Bourgain JL. Peroperative electrocardiographic control of catheter tip position during implantation of femoral venous ports. *J Vasc Access*. 2015; 16: 294–298. https://doi.org/10.5301/jva.5000386.
 45. Steinhagen F, Kanthak M, Kukuk G et al. Electrocardiography-controlled central venous catheter tip positioning in patients with atrial fibrillation. *J Vasc Access*. 2018; 19: 528–534. https://doi.org/10.1177/1129729818757976.
 46. Pereira Junior GM, Souza Alvarenga A, Almeida Felipe CR et al. Use of ultrasound to confirm guidewire position in hemodialysis catheter implantation. *J Nephrol*. 2022; 35: 1515–1519. https://doi.org/10.1007/s40620-022-01346-5.
 47. Kairidibo, Pandey AR, Dwivedi V et al. «Rapid Atrial Swirl Sign»: A Better Tool Than the Landmark Technique for Ensuring Correct Depth of Insertion of Central Venous Catheters. *Cureus*. 2024 Jul 23; 16 (7): e65211. doi: 10.7759/cureus.65211.
 48. Fisher M, Golestaneh L, Allon M et al. Prevention of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 132–151. https://doi.org/10.2215/CJN.06820619.
 49. Apata IW, Hanfelt J, Bailey JL et al. Chlorhexidine-impregnated transparent dressings decrease catheter-related infections in hemodialysis patients: a quality improvement project. *J Vasc Access*. 2017; 18: 103–108. https://doi.org/10.5301/jva.5000658.
 50. Hou Y, Griffin L, Bernatchez SF et al. Comparative Effectiveness of 2 Chlorhexidine Gluconate-Containing Dressings in Reducing Central Line-Associated Bloodstream Infections, Hospital Stay, and Costs. *Inquiry*. 2023 Jan-Dec; 60: 469580231214751. doi: 10.1177/00469580231214751.
 51. Gabriele Donati, Alessandra Spazzoli, Anna Laura Croci Chiocchini. Bloodstream infections and patient survival with tunneled-cuffed catheters for hemodialysis: A single-center observational study. *Int J Artif Organs*. 2020 Dec; 43 (12): 767–773. doi: 10.1177/0391398820917148.

52. Carol L Moore, Anatole Besarab, Marie Ajluni. Comparative effectiveness of two catheter locking solutions to reduce catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jul; 9 (7): 1232–1239. doi: 10.2215/CJN.11291113.
53. Hongxia Mai, Yuliang Zhao, Stephen Salerno et al. Citrate versus heparin lock for prevention of hemodialysis catheter-related complications: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol*. 2019 Jun; 51 (6): 1019–1033. doi: 10.1007/s11255-019-02150-0.
54. Fadwa Al-Ali, Ahmad F Hamdy, Abdullah Hamad et al. Safety and efficacy of taurolidine/urokinase versus taurolidine/heparin as a tunneled catheter lock solution in hemodialysis patients: a prospective, randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr 1; 33 (4): 619–626. doi: 10.1093/ndt/gfx187.
55. Jeffrey L Hymes, Ann Mooney, Carly Van Zandt et al. Dialysis Catheter-Related Bloodstream Infections: A Cluster-Randomized Trial of the ClearGuard HD Antimicrobial Barrier Cap. *Am J Kidney Dis*. 2017 Feb; 69 (2): 220–227. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.014.
56. Amy Nau, Troy Richardson, Diana Cardwell et al. Use of ClearGuard HD caps in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2024 Jul; 39 (7): 2171–2175. doi: 10.1007/s00467-023-06273-6.
57. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med*. 2011; 364: 303–312. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011376>.
58. Winnicki W, Herkner H, Lorenz M et al. Taurolidine-based catheter lock regimen significantly reduces overall costs, infection, and dysfunction rates of tunneled hemodialysis catheters. *Kidney Int*. 2018; 93: 753–760. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.026>.
59. Tran MH, Wilco T, Tran PN. Catheter-related right atrial thrombosis. *J Vasc Access*. 2020; 21 (3): 300–307. doi: 10.1177/1129729819873851.
60. Stavroulopoulos A, Aresti V, Zounis C. Right atrial thrombi complicating haemodialysis catheters. A meta-analysis of reported cases and a proposal of a management algorithm. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (7): 2936–2944. doi: 10.1093/ndt/gfr739.
61. Chen L, Chen B, Lai Q et al. Management of catheter-related right atrial thrombus in hemodialysis: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Nov 20; 24 (1): 656. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04330-y>.
62. Sun J, Liu Y, Chen J et al. Catheter replacement combined with antiplatelet therapy in hemodialysis catheter-related right atrial thrombus: a potential treatment approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025 Jan 16; 25 (1): 26. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04485-2>.
63. Yang H, Chen F, Jiao H et al. Management of tunneled-cuffed catheter-related right atrial thrombosis in hemodialysis patients. *J Vasc Surg*. 2018; 68 (5): 1491–1498. doi: 10.1016/j.jvs.2018.02.039.
64. Rossi L, Libutti P, Casucci F et al. Is the removal of a central venous catheter always necessary in the context of catheter-related right atrial thrombosis? *J Vasc Access*. 2018; 20 (1): 98–101. doi: 10.1177/1129729818774438.
65. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD et al. Pulmonary embolism: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019 Jul; 211 (2): 82–87. doi: 10.5694/mja2.50233.
66. Ahmed R, Chapman SA, Tantrige P et al. TuLIP (Tunneled Line Intraluminal Plasty): An Alternative Technique for Salvaging Haemodialysis Catheter Patency in Fibrin Sheath Formation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019; 42: 770–774. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02189-7>.
67. Lizhu Jin, Hui Wang, Tianlei Cui et al. [Catheter Replacement Methods in Hemodialysis Patients With Dysfunctional Tunneled-Cuffed Catheters With Fibrin Sheaths]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023 Nov 20; 54 (6): 1283–1287. doi: 10.12182/20231160201.
68. Nayak-Rao S, Ramanna B, Subramanyam K et al. Endovascular intervention for central venous stenosis in hemodialysis patients: A single-center experience. *Indian J Nephrol*. 2020; 0 (0): 0. doi: 10.4103/ijn.IJN_343_19.
69. Kitrou PM, Papadimitos P, Spiliopoulos S et al. Paclitaxel-Coated Balloons for the Treatment of Symptomatic Central Venous Stenosis in Dialysis Access: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Jun; 28 (6): 811–817. doi: 10.1016/j.jvir.2017.03.007.
70. Panagiotis M Kitrou, Tobias Steinke, Rami El Hage et al. Paclitaxel-Coated Balloons for the Treatment of Symptomatic Central Venous Stenosis in Vascular Access: Results from a European, Multicenter, Single-Arm Retrospective Analysis. *J Endovasc Ther*. 2021 Jun; 28 (3): 442–451. doi: 10.1177/15266028211007471.
71. David M Tabriz, Bulent Arslan. HeRO Graft: Indications, Technique, Outcomes, and Secondary Intervention. *Semin Intervent Radiol*. 2022 Feb 18; 39 (1): 82–89. doi: 10.1055/s-0042-1742391.
72. Leclaire C, Lobbedez T, Henri P et al. A new procedure for guidewire exchange of tunneled hemodialysis catheters in chronic hemodialysis patients: a pilot study. *Blood Purif*. 2023; 52: 91–100. <https://doi.org/10.1159/000525436>.
73. Wang J, Nguyen TA, Chin AI et al. Treatment of tunneled dialysis catheter malfunction: revision versus exchange. *J Vasc Access*. 2016; 17: 328–332. <https://doi.org/10.5301/jva.5000533>.
74. Lazarus B, Kotwal S, Gallagher M et al. Effect of a multifaceted intervention on the incidence of hemodialysis catheter dysfunction in a national stepped-wedge cluster randomized trial. *Kidney Int Rep*. 2023; 8: 1941–1950. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.07.013>.
75. Niyyar VD, Beathard G. Interventional nephrology: opportunities and challenges. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020; 27: 344–349.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.05.013>.

Статья поступила в редакцию 20.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 20.02.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-216-224

ОПТИМАЛЬНЫЙ ТЕМПЕРАТУРНЫЙ РЕЖИМ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Фомичев¹, А.В. Протопопов¹, М.О. Жульков¹, А.Г. Макаев¹, И.С. Зыков¹,
А.Р. Таркова¹, К.Н. Калдар¹, М.Н. Муртазалиев¹, Я.М. Смирнов¹, А.Д. Лиманский¹,
А.В. Гусева¹, Д.А. Сирота^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: сравнить эффективность длительной консервации сердца (до 6 часов) при температуре +4–8 °С в эксперименте со стандартной методикой. **Материалы и методы.** В качестве модели для эксперимента выступили свиньи породы Ландрас, весом 40–60 кг, мужского пола (n = 6). В экспериментальной группе (n = 3) консервация сердечного трансплантата осуществлялась при оптимальной температуре +4–8 °С в течение 6 часов. В контрольной группе (n = 3) консервация сердца проводилась стандартным методом в течение 6 часов. Далее была восстановлена коронарная перфузия *ex vivo*, сердечная деятельность, проведена оценка функции миокарда и маркеров повреждения тканей сердца. **Результаты.** После возобновления кровоснабжения и сердечной деятельности в обеих группах отметили снижение уровней SOD и MDA – с 12,31 до 8,85 нг/мл на 1 г белка в исследуемой группе (+4–8 °С), с 12,04 до 9,23 нг/мл на 1 г белка в группе контроля. В исследуемой группе уровень H-FABP не изменился, а в группе контроля снизился с 1,42 до 1,06 нг/мл на 1 г белка. При анализе RIP-киназы после длительной консервации выявлено более выраженное повышение концентрации фермента в группе контроля по сравнению с исследуемой группой – с 0,071 до 0,086 нг/мл на 1 г белка против 0,024 до 0,028 нг/мл. При анализе содержания каспазы 8 в исследуемой группе выявлено снижение с 0,04 до 0,013 нг/мл на 1 г белка. Разницы по содержанию фактора фон Виллебранда не выявлено. При применении стандартной холодовой («ледяной») консервации повреждения сопровождались фрагментацией мышечных волокон и значительной распространенной коагулопатией по мышечной ткани. **Заключение.** Результаты пилотного экспериментального исследования демонстрируют эффективность и безопасность длительной консервации донорского сердца при температуре +4–8 °С.

Ключевые слова: консервация, трансплантация сердца, коронарная перфузия, дисфункция трансплантата.

OPTIMAL TEMPERATURE CONDITIONS FOR PROLONGED TRANSPORT OF DONOR HEARTS: AN EXPERIMENTAL STUDY

A.V. Fomichev¹, A.V. Protopopov¹, M.O. Zhulkov¹, A.G. Makaev¹, I.S. Zykov¹, A.R. Tarkova¹,
K.N. Kaldar¹, M.N. Murtazaliev¹, Ya.M. Smirnov¹, A.D. Limanskiy¹, A.V. Guseva¹,
D.A. Sirota^{1, 2}

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: to compare the effectiveness of extended heart preservation (up to 6 hours) at a temperature of +4 to +8 °C with the standard method. **Materials and methods.** The study was conducted using male Landrace pigs weighing 40–60 kg (n = 6). The experimental group (n = 3) underwent heart preservation at an optimized

Для корреспонденции: Протопопов Андрей Владимирович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

Corresponding author: Andrey Protopopov. Address: 15, Rechkunovskaya str., 630055, Novosibirsk, Russian Federation. Phone: (914) 708-39-79. E-mail: andrew-uss@yandex.ru

temperature of +4 to +8 °C for 6 hours prior to transplantation. In the control group (n = 3), hearts were preserved using the standard method for the same duration. Following preservation, coronary perfusion was restored *ex vivo*, cardiac activity was reinitiated, and myocardial function was evaluated alongside biochemical markers of cardiac tissue injury. **Results.** Following the resumption of blood supply and cardiac activity, both groups showed a reduction in superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) levels. In the experimental group (preserved at +4–8 °C), SOD and MDA levels decreased from 12.31 to 8.85 ng/mL per 1 g of protein, while in the control group (standard method), levels declined from 12.04 to 9.23 ng/mL per 1 g of protein. In the experimental group, the level of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) remained stable, whereas in the control group, it declined from 1.42 to 1.06 ng/mL per 1 g of protein. After prolonged preservation, receptor-interacting protein (RIP) kinase concentrations increased more markedly in the control group (from 0.071 to 0.086 ng/mL) than in the experimental group (from 0.024 to 0.028 ng/mL per 1 g of protein). Additionally, caspase-8 levels in the experimental group significantly decreased from 0.04 to 0.013 ng/mL per 1 g of protein. No significant differences were observed in von Willebrand factor levels between the two groups. However, histological analysis in the control group revealed muscle fiber fragmentation and widespread coagulopathy in myocardial tissue following standard cold («ice») preservation. **Conclusion.** This pilot experimental study indicates that long-term preservation of donor hearts at a controlled temperature of +4–8 °C is both effective and safe when compared to the conventional preservation method.

Keywords: preservation, heart transplantation, coronary perfusion, graft dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующая сердечная недостаточность (СН) является жизнеугрожающим инвалидизирующим состоянием и одной из основных причин смертности среди всех заболеваний. Единственным радикальным методом лечения остается пересадка сердца, особенно у лиц с терминальной стадией СН. Число пациентов, которым требуется трансплантация сердца, неуклонно растет, так же как и дефицит посмертных доноров, что приводит к увеличению смертности пациентов в листе ожидания [1]. Решение проблемы дефицита донорских органов остается причиной дебатов среди трансплантологов в течение многих лет. Оптимальное время холодовой ишемии трансплантата при использовании стандартной ледяной консервации сердца с использованием трех пакетов и контейнера со льдом составляет 4 часа [2, 3], максимально возможное – до 6 часов [4]. Это связано с развитием ишемически-реперфузионного повреждения, приводящего к необратимым последствиям, в частности – первичной дисфункции графта [5]. Транспортировка в термоконтейнере со льдом приводит к неконтролируемому и неравномерному охлаждению сердечного трансплантата. При снижении температуры до +2 °C возникает риск холодового повреждения кардиомиоцитов, а уже при 0 °C эти изменения могут быть необратимыми [2].

Риск возникновения ишемически-реперфузионного повреждения, нехватка донорских органов диктуют необходимость оптимизации технологии транспортировки органов, развития перфузионных и бесперфузионных методов. Paragonix SherpaPak Cardiac Transport System (Paragonix Technologies, Cambridge, MA) – это мобильная система с функцией поддержания оптимальной температуры трансплантата независимо от условий окружающей сре-

ды, что нивелирует все риски первичной дисфункции аллогraftа ввиду холодового повреждения сердца. Система Paragonix способна поддерживать температуру графта в заданных пределах от +4 до +8 °C до 24 часов, равномерно охлаждая трансплантат, снижая его метаболические потребности и предохраняя от ишемически-реперфузионного повреждения. Доступны результаты использования системы в условиях краткосрочной транспортировки (менее 4 часов), потенциал его использования в условиях длительной ишемии неизвестен. А высокая стоимость (20.000\$) и отсутствие сертификации делает использование системы в РФ невозможным [6, 7].

Опубликованные положительные результаты применения системы SherpaPak для консервации донорского органа в течение 4 часов, а также существенная нехватка сердечных трансплантатов ввиду невозможности реализации значительного количества донорских баз ставят задачу создания исследования более длительного времени консервации донорского органа в условиях управляемой холодовой ишемии. Это позволит расширить географию донорских центров, предохраняя трансплантат от ишемически-реперфузионного повреждения.

Цель исследования: экспериментальная оценка длительной консервации сердца в течение 6 часов при температуре +4–8 °C по сравнению со стандартной «ледяной консервацией» в течение 6 часов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследователи действовали в соответствии с «Правилами по уходу и использованию лабораторных животных».

Объектом исследования стали крупные лабораторные животные – свиньи мини-пиг весом 40–60 кг, мужского пола (n = 6). Далее выполнили разделение

на две группы: первая – группа контроля ($n = 3$), сердце консервировалось стандартным методом; вторая группа – экспериментальная ($n = 3$), сердце консервировали в условиях управляемой холодовой ишемии. Уход за животными, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполнены в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Получено разрешение на проведение эксперимента комиссии по биоэтике (Протокол заседания комиссии по биоэтике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России от 08.06.2023 г. № 2. Вопрос повестки № 1). Во время экспериментов выполнялся непрерывный мониторинг инвазивного артериального давления путем катетеризации левой сонной артерии, центрального венозного давления путем катетеризации левой яремной вены, нарушений ритма сердца (электрокардиография), температуры тела, газового состава крови, активированного времени свертываемости, гемодинамических параметров работы сердца (чреспищеводное эхокардиографическое исследование, установка катетера Свана–Ганца). Параметры жизнедеятельности фиксировались с помощью монитора типа IntelliVueMP70 (Philips, Germany). После выполнения хирургического доступа (срединная стернотомия) и выделения магистральных сосудов выполняли необходимые диагностические исследования согласно протоколу исследования (эхокардиография, забор лабораторных и морфологических образцов). После окклюзии аорты максимально близко к устью брахицефального ствола в корень аорты вводили кардиоплегический

раствор Bretschneider (4°C) в объеме 3 литров. Выполнялась эксплантация сердца и упаковка по принципу «трех пакетов». Далее трансплантат помещали в медицинский холодильник с постоянной записью тренда температуры при температуре $+4\text{--}8^{\circ}\text{C}$ (для исследуемой группы) либо в транспортный контейнер со льдом и хладагентами (для контрольной группы) на 6 часов. По истечении требуемого времени возобновлялась перфузия сердца оксигенированной кровью с использованием аппарата искусственного кровообращения с начальным давлением в аорте 40–50 мм рт. ст. и последующим повышением артериального давления примерно до 70 мм рт. ст. в течение 15 минут. После восстановления координированных сокращений сердца выполняли забор материала (биопсия) и диагностические исследования для сравнительного анализа. Для оценки функции левого желудочка при помощи УЗИ необходимо было достичь восстановления сердечной деятельности на фоне постоянного объема. С этой целью использовалась модель аутоперфузируемого комплекса (рис. 1). Суть этой модели состояла в прокачивании собственными сокращениями сердца крови через оксигенатор в резервуар, откуда кровь возвращается самотеком в левое предсердие и правые отделы. Перфузию сердца и наблюдение после восстановления сердечной деятельности осуществляли в течение 1 часа.

Эхокардиографию выполняли с помощью портативной многофункциональной ультразвуковой системы Philips CX50 (Philips Ultrasound, USA) с ЭКГ-синхронизацией с использованием секторного фазированного датчика S5-1. Позиция датчика *ex vivo* – по длинной оси левого желудочка и в апи-

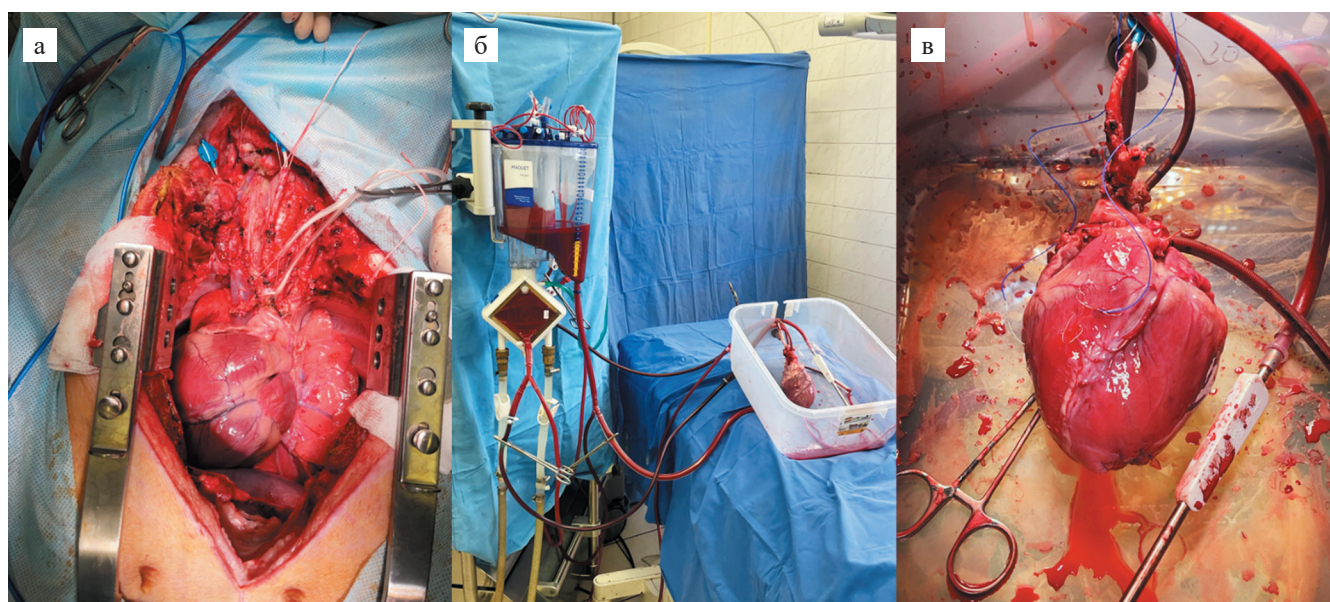


Рис. 1. Вид сердца: а, б – до консервации; в – после восстановления кровоснабжения

Fig. 1. Heart appearance: а, б – before preservation; в – after reperfusion

кальной четырехкамерной позиции с использованием наполненной водой перчатки для расширения сектора визуализации (рис. 2). Сердечную функцию оценивали путем расчета фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и сердечного выброса (СВ). Расчет ФВ ЛЖ осуществляли по методу Симпсона в четырехкамерной позиции по формуле: $\text{ФВ ЛЖ, \%} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$, где КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ (мл); КСО – конечно-систолический объем ЛЖ (мл). Расчет сердечного выброса осуществляли по формуле: $\text{СВ, л/мин} = (\pi \times (\text{ДВОЛЖ}/2)^2 \times \text{VTI} \times \text{ЧСС}) / 1000$, где ДВОЛЖ – диаметр выходного тракта левого желудочка (см); VTI – интеграл скорости по времени (см); ЧСС – частота сердечных сокращений (ударов в минуту).

В ходе эксперимента составлен протокол, согласно которому были взяты образцы миокарда для оценки уровней каспазы-8, RIP-киназы, NO, простаглицина, простаглицина Н2 и фактора фон Виллебранда, а также кровь из центральной вены: супероксиддисмутаза и FАВР-Н для оценки реакции биомаркеров на окислительный стресс. Образцы были взяты до изъятия и после проведения реперфузии сердца в обеих группах.

Задачи в ходе выполнения сравнительного исследования морфологии и тканевого гомеостаза миокарда после консервации при целевых параметрах температуры (+4–8 градусов Цельсия) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов с использованием атомно-силовой и электронной микроскопии:

- 1) исследование *in vitro* вариантов клеточной смерти (апоптоз, некроз) кардиомиоцитов после консервации сердца при целевых параметрах температуры (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов будет произведено по содержанию каспазы-8, RIP-киназы в тканевом экстракте методом иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов фирм-производителей;
- 2) степень повреждения миокарда после консервации сердца при целевых параметрах температуры (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов будет определена по содержанию FАВР-Н (белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма), тропонина I в тканевом экстракте, малонового диальдегида и супероксиддисмутаза методом иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов фирм-производителей;
- 3) сравнительное исследование сохранности тотальной эндотелиальной регуляторной функции при целевых параметрах температуры (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов будет осуществляться по определению уровня стойких метаболитов азота (NO), простаглицина, простаглицина Н2, фактора Виллебранда мето-



Рис. 2. Выполнение эхокардиографии сердца в условиях перфузии *ex vivo*

Fig. 2. Echocardiographic assessment of the heart during *ex vivo* perfusion

дом иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов фирм-производителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены данные о функциональном состоянии миокарда на основе эхокардиографических исследований после консервации при заданной температуре (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации. Учитывая разнообразие показателей сердечной функции лабораторных животных и гемодинамических показателей в обеих группах, провести сравнение между ними не удалось. Тем не менее можно сделать вывод, что в каждой из групп после включения сердца в кровоток и восстановления сердечной активности функция миокарда и гемодинамические параметры возвращались к исходным значениям и оставались такими в течение всего наблюдаемого периода (1 час). Также были получены результаты детального сравнительного анализа морфологии миокарда после консервации при целевых температурах (+4–8 °С) и стандартной «ледяной» консервации через 6 часов.

Морфологические изменения в миокарде в исследуемой группе можно отнести преимущественно

к обратимым, так как они проявляли себя контрактурным типом повреждения сократительного аппарата первой и второй степени, внутриклеточным и интерстициальным отеком и слабой коагулопатией. При применении стандартной холодовой («ледяной») консервации часть изменений носили в большей степени необратимый характер, так как повреждения были преимущественно лизисного типа, сопровождались фрагментацией мышечных волокон и значитель-

ной распространенной коагулопатией по мышечной ткани (рис. 3 и 4).

Иммуноферментный анализ степени ишемического повреждения миокарда включал оценку показателей супероксиддисмутазы (SOD) и малонового диальдегида (MDA), которые отражают уровень оксидативного стресса во время и после ишемии. При анализе мы получили парадоксальный результат – после длительной консервации, возобновления

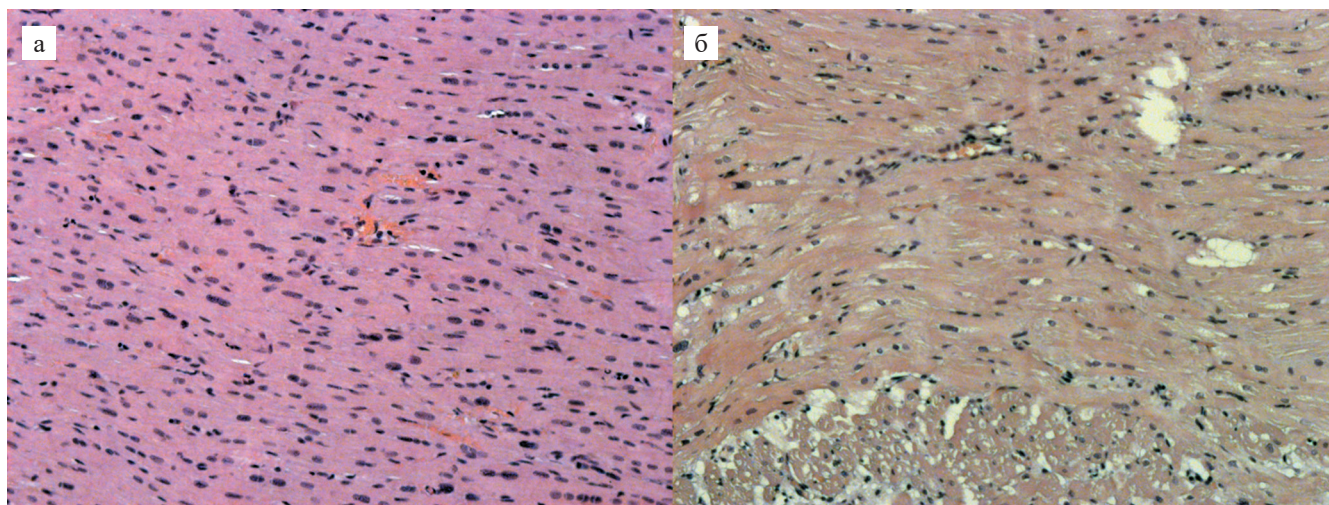


Рис. 3. Микроскопия миокарда № 1: а – миокард ЛЖ, контрольная группа, диаметр мышечных волокон равного диаметра, и волокна в основном сохраняют свою целостность, в интерстиции местами умеренный отек с отдельными мононуклеарами; б – миокард ЛЖ, экспериментальная группа, участки перинуклеарного отека с лизисом миофибрилл. Окраска гематоксилином – эозином. $\times 200$

Fig. 3. Microscopic examination of the myocardium (Sample No. 1): а – control group, myocardial fibers are uniform in diameter and largely intact, moderate interstitial edema is observed in some areas, with isolated mononuclear cells present; б – experimental group, areas of perinuclear edema and signs of myofibril lysis are evident. Hematoxylin and eosin stain. $\times 200$

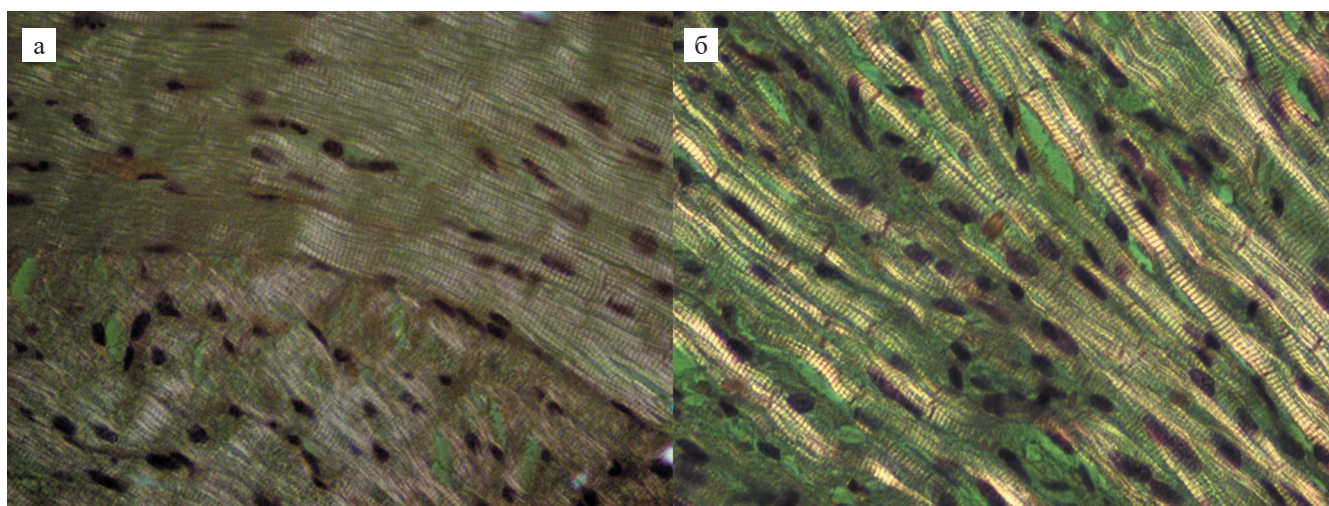


Рис. 4. Микроскопия миокарда № 2: а – в контрольной группе, сохранение поперечной исчерченности кардиомиоцитов, участки контрактур легкой и средней степени; б – в экспериментальной группе, очаги лизиса миофибрилл с потерей поперечной исчерченности кардиомиоцитов. $\times 630$

Fig. 4. Microscopic examination of myocardium (Sample No. 2): а – control group, preserved transverse striations of cardiomyocytes, areas of mild to moderate contracture are noted; б – experimental group, focal myofibril lysis with loss of transverse striations in cardiomyocytes. $\times 630$

кровообращения и сердечной деятельности в обеих группах отметили снижение уровней SOD и MDA – с 12,31 до 8,85 нг/мл на 1 г белка в исследуемой группе (+4–8 °C), с 12,04 до 9,23 нг/мл на 1 г белка в группе контроля (рис. 5 и 6). Аналогичная тенденция отмечена при анализе белка H-FABP, который содержится в цитоплазме кардиомиоцитов и быстро высвобождается в ответ на повреждение кардиомиоцитов в системный кровоток из-за своего небольшого размера и свободной цитоплазматической локализации. В исследуемой группе уровень H-FABP не изменился, а в группе контроля снизился с 1,42 до 1,06 нг/мл на 1 г белка (рис. 5).

Также выполнялась оценка вариантов клеточной смерти, в частности регулируемый некроз (некроптоз). После активации рецепторов некроптоза (Tolllike receptors 3 and 4) следует аутофосфорилирование и активация RIPK1 и RIPK3. При анализе уровня RIP-киназы после длительной консервации выявлено более выраженное повышение концентрации фермента в группе контроля по сравнению с

исследуемой группой – с 0,071 до 0,086 нг/мл на 1 г белка в контрольной группе, с 0,024 до 0,028 нг/мл в исследуемой группе (рис. 6).

Апоптоз – это регулируемый процесс клеточной смерти под воздействием внутренних или внешних стимулов. В отличие от некроптоза, где ключевую роль играют RIPK1, RIPK3 MLKL, апоптоз является регулируемой каспаз-зависимой клеточной смертью, которая сопровождается уменьшением клеточного объема, конденсацией хроматина (кариопикноз) и последующей фрагментацией хроматина (кариорексис). При анализе содержания каспазы 8 (Casp8) в исследуемой группе выявлено снижение с 0,04 до 0,013 нг/мл на 1 г белка (рис. 7). При анализе содержания фактора Виллебранда при исходно высоком содержании его в группе контроля явной динамики после длительного периода консервации в обеих группах выявлено не было: 4,17 и 3,99 нг/мл в исследуемой группе, 7,07 и 6,84 нг/мл в группе контроля (рис. 7).

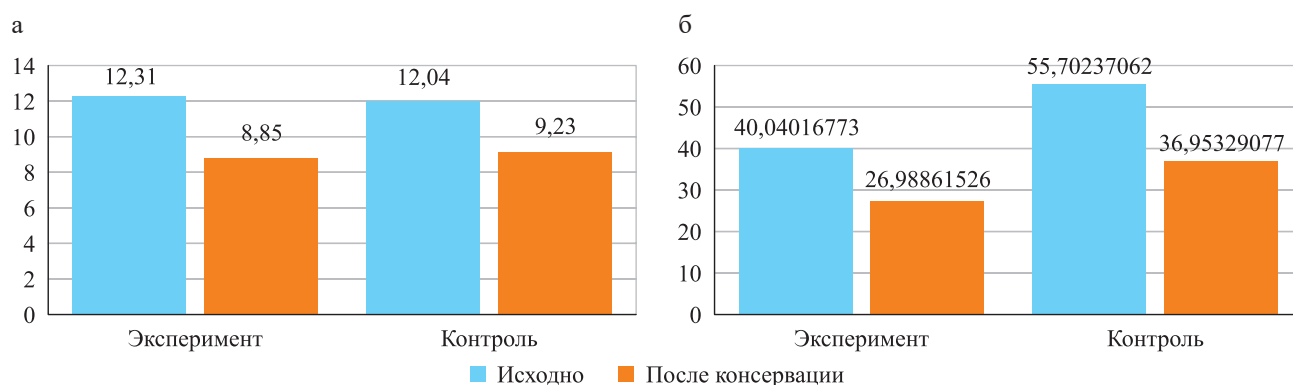


Рис. 5. Биохимическая динамика после реперфузии: а – динамика супероксид дисмутаза; б – динамика малонового альдегида

Fig. 5. Biochemical dynamics following reperfusion: а – changes in superoxide dismutase levels; б – changes in malondialdehyde levels

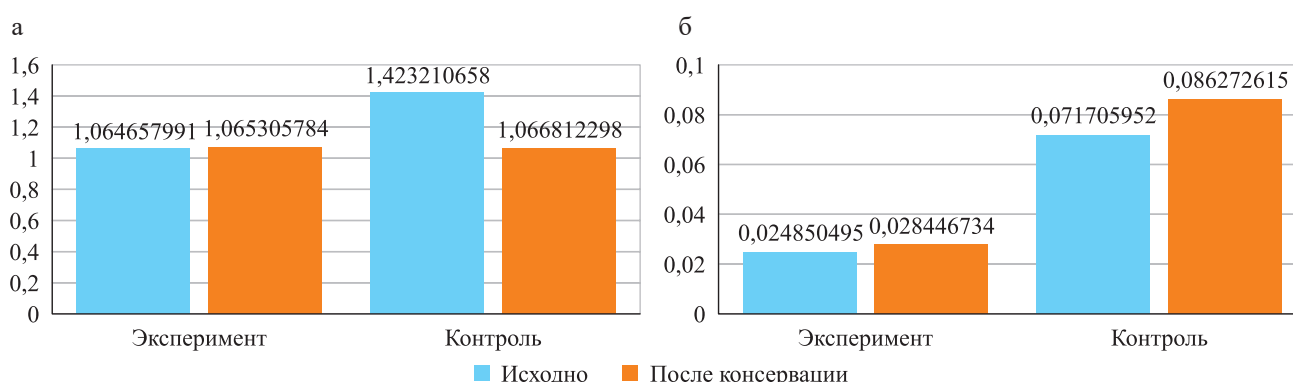


Рис. 6. Биохимическая динамика после реперфузии: а – динамика белка H-FABP, б – динамика RIP-киназы (показатель некроптоза)

Fig. 6. Biochemical dynamics following reperfusion: а – changes in H-FABP levels; б – changes in rip kinase levels, an indicator of necrosis

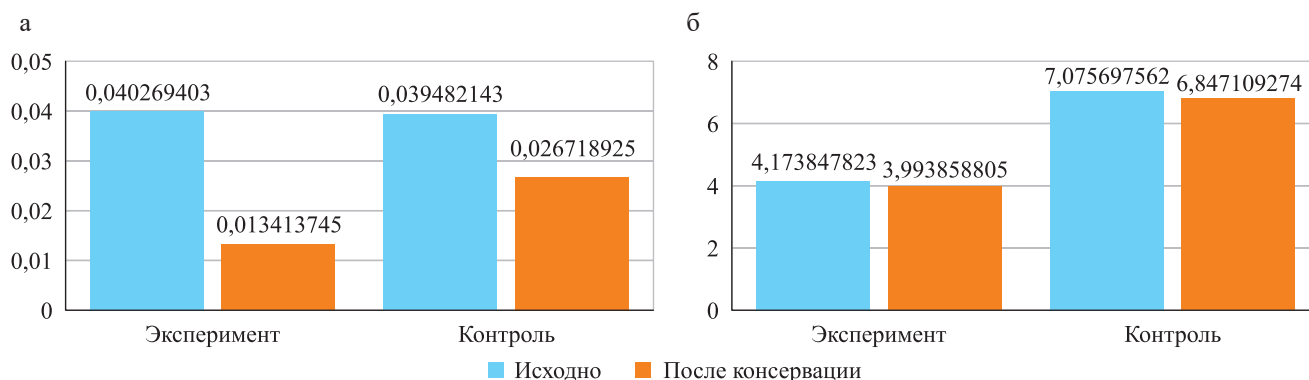


Рис. 7. Биохимическая динамика после реперфузии: а – динамика каспазы 8 (показатель апоптоза); б – динамика фактора Виллебранда (эндотелиальная функция)

Fig. 7. Biochemical dynamics following reperfusion: а – changes in caspase 8 levels, an indicator of apoptosis; б – changes in von Willebrand factor levels, reflecting endothelial function

ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимальный метод консервации сердечно-го трансплантата остается краеугольным камнем решения проблемы нехватки донорских органов. На протяжении десятилетий общепринятым методом оставалась «классическая» консервация графта в термоконтейнере со льдом. Однако тенденция начала меняться после расширения критериев изъятия донорских органов, а также развития перфузионных и бесперфузионных технологий консервации, в частности систем Transmedics (Organ Care System) [8–10] и The Paragonix SherpaPak Cardiac Transport System. Создание отечественного метода статичной холодовой консервации сердца с управляемым и равномерным охлаждением остается крайне актуальной темой для РФ, учитывая значительные расстояния.

Согласно правилу Вант Гоффа (от англ. Van't Hoff), при понижении температуры на 10 °C уменьшается ферментативная активность в 1,5–2 раза, но также снижается активность натрий-калиевого насоса, что приводит к отеку клеток в условиях длительной гипотермии [11]. Холодовая ишемия стимулирует анаэробный гликолиз и гликогенолиз, что проявляется лактатацидозом. В условиях реперфузии происходит высвобождение свободных радикалов кислорода и необратимое повреждение клеток [12, 13]. При температуре донорского органа в пределах от 0 до 4 °C высокоэнергетические фосфаты сохраняются, однако значительно возрастает риск необратимого холодового повреждения, а учитывая неравномерное охлаждение графта, риск возрастает многократно [14, 15].

Ишемизированное сердце находится в состоянии оксидативного стресса, в ходе которого высвобождаются свободные радикалы кислорода [16]. Малоновый диальдегид является маркером перекисного окисления липидов и образуется в результате воздействия свободных радикалов кислорода на полиненасыщенные жирные кислоты [17]. Повышение

этого биомаркера свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов [18], однако мы, наоборот, получили снижение уровня MDA в обеих группах, так же как и SOD. Супероксиддисмутаза защищает клетки от влияния оксидативного стресса, конвертируя радикалы супероксида в перекись водорода, которая затем разлагается под влиянием ферментов на воду и кислород, при этом содержание самой SOD в условиях повышенного оксидативного стресса снижается [19]. Содержание SOD играет ключевую роль в регулировании уровня супероксидов в тканях. По данным S. Gheddouchi et al., уровень SOD был ниже у пациентов с острым коронарным синдромом, другими словами, в условиях чрезвычайно высокого оксидативного стресса и ишемии миокарда.

Аналогичная ситуация наблюдалась при исследовании уровня H-FABP (сердечный белок, связывающий жирные кислоты), который крайне важен для метаболизма жирных кислот в кардиомиоцитах, его повышение указывает на повреждение клеток сердца [20]. В связи с этим вопрос о том, почему в экспериментальной группе не была получена разница, а в группе контроля выявлено снижение данного белка, остается открытым. Другим не менее важным маркером острого повреждения миокарда являются RIP-киназы (RIPK1 и RIPK3). Это внутриклеточные сигнальные протеины, запускающие каскад реакций некроптоза, в ходе которого развивается быстрая потеря плазмы и целостности клеточной мембраны кардиомиоцита, сопровождающаяся высвобождением провоспалительных цитокинов [21, 22]. В ходе нашего исследования мы получили повышение уровня RIP-киназ в группе контроля в сравнении с экспериментальной группой. Содержание уровня фактора фон Виллебранда в обеих группах исходно было на высоком уровне, однако статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Фактор Виллебранда в большом количестве содержится в

телях Вайбеля–Паладе, находящихся в эндотелиоцитах. Повышение данного фактора должно указывать на развитие эндотелиальной дисфункции [23].

Длительная консервация в условиях управляемой равномерной холодовой ишемии позволит преодолеть барьер в 4 часа ввиду защиты от ишемически-реперфузионного повреждения, тем самым расширить географию донорских баз и снизить высокую потребность в донорских органах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стоит отметить преимущество консервации при управляемой гипотермии (+4–8 °C) по сравнению со стандартной ледяной консервацией по результатам морфологического исследования и выраженности некроптоза (RIP-киназа), при отсутствии явной динамики в сократительной способности, гемодинамических параметров, маркеров повреждения миокарда.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Ограничениями в оценке результатов эксперимента являются небольшое количество животных, неоднородность исходных показателей, отсутствие четкого «референса», оценка именно динамики показателей по сравнению с исходными.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект 24-25-00352).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 8–31. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 8–31. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>.
- Radakovic D, Karimli S, Penov K et al. First clinical experience with the novel cold storage SherpaPak™ system for donor heart transportation. *J Thorac Dis*. 2020; 12 (12): 7227–7235. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1827>.
- Фомичев АВ, Попцов ВН, Сирота ДА, Жульков МО, Едемский АГ, Протопопов АВ и др. Среднесрочные и отдаленные результаты трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (1): 99–105. Fomichev AV, Poptsov VN, Sirota DA, Zhul'kov MO, Edemskiy AG, Protopopov AV et al. Mid-term and long-term outcomes following heart transplantation with prolonged cold ischemia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 99–105. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-99-105>.
- Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 20 (4): 510–519. <https://doi.org/10.1093/ICVTS/IVU432>.
- Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6 (1): 39–46. <https://doi.org/10.1513/PATS.200808-082GO>.
- Bixby CE, Balsam LB. Better Than Ice: Advancing the Technology of Donor Heart Storage with the Paragonix SherpaPak. *ASAIO J*. 2023; 69 (4): 350–351. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001925>.
- Severino P, D'amato A, Pucci M et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (21): 1–30. <https://doi.org/10.3390/IJMS21218118>.
- Alomari M, Garg P, Yazji JH et al. Is the Organ Care System (OCS) Still the First Choice With Emerging New Strategies for Donation After Circulatory Death (DCD) in Heart Transplant? *Cureus*. 2022; 14 (6). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.26281>.
- Таркова АР, Зыков ИС, Жульков МО, Протопопов АВ, Смирнов ЯМ, Макаев АГ и др. Нормотермическая аутоперфузия сердечно легочного комплекса ex vivo: оценка функционального статуса и метаболизма. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 150–159. Tarkova AR, Zykov IS, Zhul'kov MO, Protopopov AV, Smirnov YaM, Makaev AG et al. Normothermic ex vivo heart and lung autoperfusion: assessment of functional status and metabolism. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 150–159. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-150-159>.
- Жульков М, Таркова А, Зыков И, Макаев А, Протопопов А, Муртазалиев М и др. Длительная нормотермическая аутоперфузия сердечно-легочного комплекса ex vivo как метод эффективного кондиционирования трансплантата: экспериментальное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023; 27 (4): 33–42. Zhul'kov M, Tarkova A, Zykov I, Makaev A, Protopopov A, Murtazaliev M et al. Dlitel'naja normotermicheskaja autoperfuzija serdechno-legochnogo kompleksa ex vivo kak metod jeffektivnogo kondicionirovaniya transplantata: jeksperimental'noe issledovanie. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija*. 2023; 27 (4): 33–42. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-33-42>.
- Zhukov A, Karlsson R. Statistical aspects of van't Hoff analysis: a simulation study. *J Mol Recognit*. 2007; 20 (5): 379–385. <https://doi.org/10.1002/JMR.845>.
- Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 1988; 45 (4):

- 673–676. <https://doi.org/10.1097/00007890-198804000-00001>.
13. Смирнов ЯМ, Жульков МО, Зыков ИС, Сирота ДА, Таркова АР, Кливер ЕЭ и др. Динамика морфофункционального статуса изолированного сердечно-легочного комплекса в условиях нормотермической аутоперфузии *ex vivo*. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2024; 12 (3): 14–22. Smirnov YM, Zhulkov MO, Zykov IS, Sirota DA, Tarkova AR, Kliver EE et al. Dynamics of the morphofunctional status of the isolated cardiopulmonary complex under conditions of normothermic autoperfusion *ex vivo*. *Clinical and Experimental Surgery*. 2024; 12 (3): 14–22. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-3-14-22>.
14. Keon WJ, Hendry PJ, Taichman GC, Mainwood GW. Cardiac transplantation: the ideal myocardial temperature for graft transport. *Ann Thorac Surg*. 1988; 46 (3): 337–341. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)65939-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)65939-5).
15. Michel SG, II GML, Madariaga MLL, Anderson LM. Innovative cold storage of donor organs using the Paragonix Sherpa Pak TM devices. *Heart Lung Vessel*. 2015; 7 (3): 246.
16. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39 (1): 44–84. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2006.07.001>.
17. Colak E, Pap D, Nikolić L, Vicković S. The impact of obesity to antioxidant defense parameters in adolescents with increased cardiovascular risk. *J Med Biochem*. 2020; 39 (3): 346. <https://doi.org/10.2478/JOMB-2019-0051>.
18. Amaki T, Suzuki T, Nakamura F et al. Circulating malondialdehyde modified LDL is a biochemical risk marker for coronary artery disease. *Heart*. 2004; 90 (10): 1211–1213. <https://doi.org/10.1136/HRT.2003.018226>.
19. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2000; 47 (3): 446–456. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00078-X).
20. Ye XD, He Y, Wang S, Wong GT, Irwin MG, Xia Z. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2018; 39 (7): 1155. <https://doi.org/10.1038/APS.2018.37>.
21. Deroo E, Zhou T, Liu B. The Role of RIPK1 and RIPK3 in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (21): 8174. <https://doi.org/10.3390/IJMS21218174>.
22. Dhuriya YK, Sharma D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death. *Journal of Neuroinflammation*. 2018; 15 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12974-018-1235-0>.
23. Wang X, Zhao J, Zhang Y et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (52): 90371–90379. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.20091>.

Статья поступила в редакцию 8.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 8.02.2025

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАЦИИ ЛЕГКИХ АСИСТОЛИЧЕСКОГО ДОНОРА

Н.С. Буненков¹⁻³, И.А. Завьялов⁶, А.Л. Акопов², А.А. Карпов^{1, 7}, С.М. Минасян^{1, 2}, А.А. Кутенков², С.В. Попов³⁻⁵, Р.Г. Гусейнов^{3, 4}, В.И. Пан¹, Д.Ю. Ивкин⁸, М.М. Галагудза^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Свяителя Луки» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: оценить эффективность консервации легких асистолических доноров бесперфузионным методом.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 8 свиньях-самцах породы Ландрас массой от 40 до 60 кг в трех группах наблюдения: 1) группа ЦЛС – консервация легких раствором, приготовленным по рецепту Celsior (n = 3); 2) группа РСР – консервация легких раствором собственной разработки (n = 3); 3) группа ФЗР – консервация легких физиологическим раствором (n = 2). **Результаты.** В исследуемых группах (ЦЛС, РСР) индекс оксигенации после реперфузии кровью превышал 350, в контрольной группе (ФЗР) был менее 350. **Выводы.** Описанная методика оценки эффективности новых консервирующих растворов для легких является технически простой и экономически эффективной, так как позволяет быстро провести эксперименты с достаточно большим количеством наблюдений. Несмотря на то что данная методика не может в полной мере решить все задачи экспериментальной трансплантологии, она может быть использована для первичного тестирования консервирующих растворов.

Ключевые слова: модель трансплантации легких, бесперфузионный метод, консервация легких.

Для корреспонденции: Буненков Николай Сергеевич. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. Тел. (812) 338-62-79. E-mail: bunenkov2006@gmail.com

Corresponding author: Nikolay Bunenkov. Address: 6-8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation. Phone: (812) 338-62-79. E-mail: bunenkov2006@gmail.com

PROTOCOL FOR ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF LUNG PRESERVATION SOLUTIONS IN DONATION AFTER CIRCULATORY DEATH DONORS

N.S. Bunenkov¹⁻³, I.A. Zavjalov⁶, A.L. Akopov², A.A. Karpov^{1, 7}, S.M. Minasyan^{1, 2},
A.A. Kutenkov², S.V. Popov³⁻⁵, R.G. Gusejnov^{3, 4}, V.I. Pan¹, D.Yu. Ivkin⁸, M.M. Galagudza^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ St. Petersburg Electrotechnical University (LETI), St. Petersburg, Russian Federation

⁸ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to evaluate the effectiveness of lung preservation in donation after circulatory death (DCD) using a non-perfusion-based preservation method. **Materials and methods.** The study was conducted on eight healthy male Landrace pigs (weight range: 40–60 kg), divided into three groups based on the preservation solution used: Celsior group (n = 3), lungs preserved using a solution prepared according to the Celsior formulation.; NewSolution group (n = 3), lungs preserved using a custom-formulated solution developed in-house; NaCl group (n = 2), lungs preserved using saline (control group). **Results.** In the study groups (Celsior and NewSolution), the oxygenation index after reperfusion exceeded 350, while the control group (NaCl) exhibited an oxygenation index of less than 350. **Conclusions.** The method described for evaluating the effectiveness of new lung preservation solutions is technically simple and cost-effective, as it enables rapid experimentation with a sufficiently large number of observations. While this approach may not address all challenges in experimental transplantology, it provides a practical and efficient tool for preliminary screening of lung preservation strategies.

Keywords: lung transplantation model, non-perfusion method, lung preservation.

ВВЕДЕНИЕ

Подавляющее большинство хронических заболеваний легких в терминальных стадиях сопровождается прогрессирующей дыхательной недостаточностью и гипоксией жизненно важных органов. Заболевания легких занимают одну из ведущих позиций среди наиболее часто встречающихся причин смерти [6, 11]. Пандемия COVID-19 сопровождалась высокими показателями летальности вследствие поражения легких и с новой силой привлекла внимание мировой научной общественности к разработке методов лечения заболеваний легких. В такой ситуации радикальным методом лечения является трансплантация легких. Однако данный метод лечения имеет ограниченное распространение, что обусловлено такими факторами, как сложность и высокая стоимость лечения, дефицит доноров и высокая уязвимость донорских легких к повреждающим воздействиям [4]. Вследствие такой подверженности легких к повреждению количество пригодных для трансплантации донорских легких уменьшается до 15–20% против 69% для печени и 90% для почек [6]. В результате летальность в листе ожидания составляет от 20 до 40% за период до 2 лет [6]. Одним из возможных подходов может быть разработка нового консервирующего

раствора с лучшими защитными свойствами. Новые консервирующие растворы требуют доклинических исследований с использованием экспериментальных моделей на животных. Очевидно, что наиболее убедительные данные об эффективности нового консервирующего раствора можно получить в ходе ортотопической трансплантации легких в экспериментах на крупных животных (свиньи, собаки, обезьяны), однако такие эксперименты не только сложны с технической точки зрения, но и требуют больших расходов. Дополнительному увеличению затрат способствует необходимость использования для одного эксперимента двух животных, т. е. пары «донор–реципиент». Послеоперационное сопровождение и содержание животного-реципиента также является дорогостоящим мероприятием. Таким образом, представляется рациональным использовать более простые модели, например, консервацию легких донора с последующей реперфузией кровью *ex vivo* и оценкой эффективности оксигенации крови, взятой из легочных вен.

Цель: отработать модель консервации легких от асистолических доноров с последующей оценкой эффективности консервации путем *ex vivo* перфузии легких свиньи для доклинических исследований новых консервирующих растворов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 8 свиньях-самцах породы Ландрас массой от 40 до 60 кг в трех группах наблюдения: 1) группа ЦЛС – консервация легких раствором, приготовленным по рецепту Celsior ($n = 3$); 2) группа РСР – консервация легких раствором собственной разработки ($n = 3$); 3) группа ФЗР – консервация легких физиологическим раствором ($n = 2$). Раствор собственной разработки приготовлен с изменениями составляющих и концентраций ранее представленной рецептуры [9]. Распределение животных по группам производилось случайным образом. Все животные содержались в стандартизированных условиях, имели доступ к полнорационному корму и воде *ad libitum*. Работа одобрена локальным этическим комитетом.

В асептических условиях под общей анестезией и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ, фракция кислорода 21%), выполняли канюляцию бедренной вены. Через канюлю в контейнеры с CPDA собирали 2 литра венозной крови, внутривенно вводили гепарин в дозе 300 Ед/кг, после чего внутривенно вводили 10 мл лидокаина 2% до достижения асистолии по данным ЭКГ, выполняли стернотомию, вскрывали перикард, выполняли канюляцию легочного ствола, вскрывали ушко левого предсердия. Под давлением столба жидкости высотой 180 см перфузировали легкие консервирующим раствором. Объем перфузии составлял 2 литра, среднее время – 15 мин. После появления прозрачного раствора из ушка левого предсердия перфузию останавливали, выполняли эксплантацию комплекса легких. На отдельном столе в асептических условиях продолжали перфузию легких консервирующим раствором в объеме 1 литр в

течение 10 мин, после чего перфузию останавливали, выполняли канюляцию легочных вен и проводили ретроградную перфузию легких в объеме 1 литр. По завершении перфузии легкие, а также запасенную в пакетах кровь помещали в холодильник для хранения при температуре +4 °C в течение 4 часов. Через 4 часа легкие и кровь извлекали из холодильника, оставляли на 15 минут при комнатной температуре для предварительного согревания, после чего начинали ИВЛ (фракция кислорода 21%) и перфузию легких запасенной кровью через легочный ствол под давлением столба жидкости высотой 180 см. После появления крови в легочных венах были взяты образцы для анализа на кислотно-основное состояние (в том числе уровень лактата) и для определения парциального давления кислорода и углекислого газа. Также рассчитывали индекс оксигенации как отношение парциального давления кислорода в крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (аппарат ABL800, Radiometer, Дания). Указанные параметры оценивали в трех точках: до начала перфузии легких кровью (точка 0), а также через 10 и 20 мин после начала перфузии. Индекс оксигенации свыше 350 после реперфузии легких кровью расценивался как критерий эффективной консервации легких. По завершении эксперимента образцы легочной ткани помещали в 10% раствор формалина с последующим гистологическим исследованием. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 12 и R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Парциальное давление кислорода в венозной крови перед перфузией легких кровью в точке 0 не превышало 53 мм рт. ст. (табл., рис., в). Через 10 мин

Таблица

Показатели газообмена легких после консервации при реперфузии кровью через 4 часа холодового хранения

Lung gas exchange parameters after preservation and blood reperfusion following 4 hours of cold storage

Время, мин	Раствор	IO	pCO ₂	pO ₂	Lac
0	Celsior	225,2 [225,2; 225,2]	95,20 [95,2; 95,2]	47,30 [47,3; 47,3]	3,80 [3,8; 3,8]
0	NaCl	250,5 [250,0; 250,0]	94,9 [94,9; 94,9]	52,6 [52,6; 52,6]	4,0 [4,0; 4,0]
0	NewSolution	184,3 [175,2; 221,0]	83,6 [66,3; 83,6]	38,7 [36,8; 46,4]	3,6 [1,4; 5,9]
10	Celsior	504,8 [504,8; 504,8]	18,7 [18,7; 18,70]	106,0 [106,0; 106,0]	6,6 [6,6; 6,6]
10	NaCl	266,67 [249,5; 283,8]	56,4 [32,8; 79,9]	56,0 [52,4; 59,6]	5,1 [1,5; 8,7]
10	NewSolution	466,4 [432,9; 500,0]	36,05 [25,4; 46,7]	97,9 [90,9; 105,0]	5,2 [3,2; 7,2]
20	Celsior	590,5 [590,5; 590,5]	19,4 [19,4; 19,4]	124,0 [124,0; 124,0]	7,1 [7,1; 7,1]
20	NaCl	252,9 [252,9; 252,9]	50,0 [50,0; 50,0]	53,1 [53,1; 53,1]	5,4 [5,4; 5,4]
20	NewSolution	625,2 [384,5; 954,8]	36,6 [21,3; 60,2]	131,3 [80,8; 200,5]	6,2 [2,8; 11,1]

Примечание. NewSolution – раствор собственной разработки; Celsior – раствор, приготовленный по рецепту Celsior; NaCl – физиологический раствор; IO – индекс оксигенации (фракция кислорода 21%); pO₂ – парциальное давление кислорода (фракция кислорода 21%) в мм рт. ст.; pCO₂ – парциальное давление углекислого газа в мм рт. ст.; Lac – концентрация лактата в ммоль/л.

Note. NewSolution – a preservation solution developed in-house; Celsior – a preservation solution prepared according to the Celsior formula; NaCl – saline; IO – oxygenation index (measured at 21% oxygen fraction); pO₂ – partial pressure of oxygen (at 21% oxygen fraction) in mmHg; pCO₂ – partial pressure of carbon dioxide in mmHg; Lac – lactate level in mmol/L.

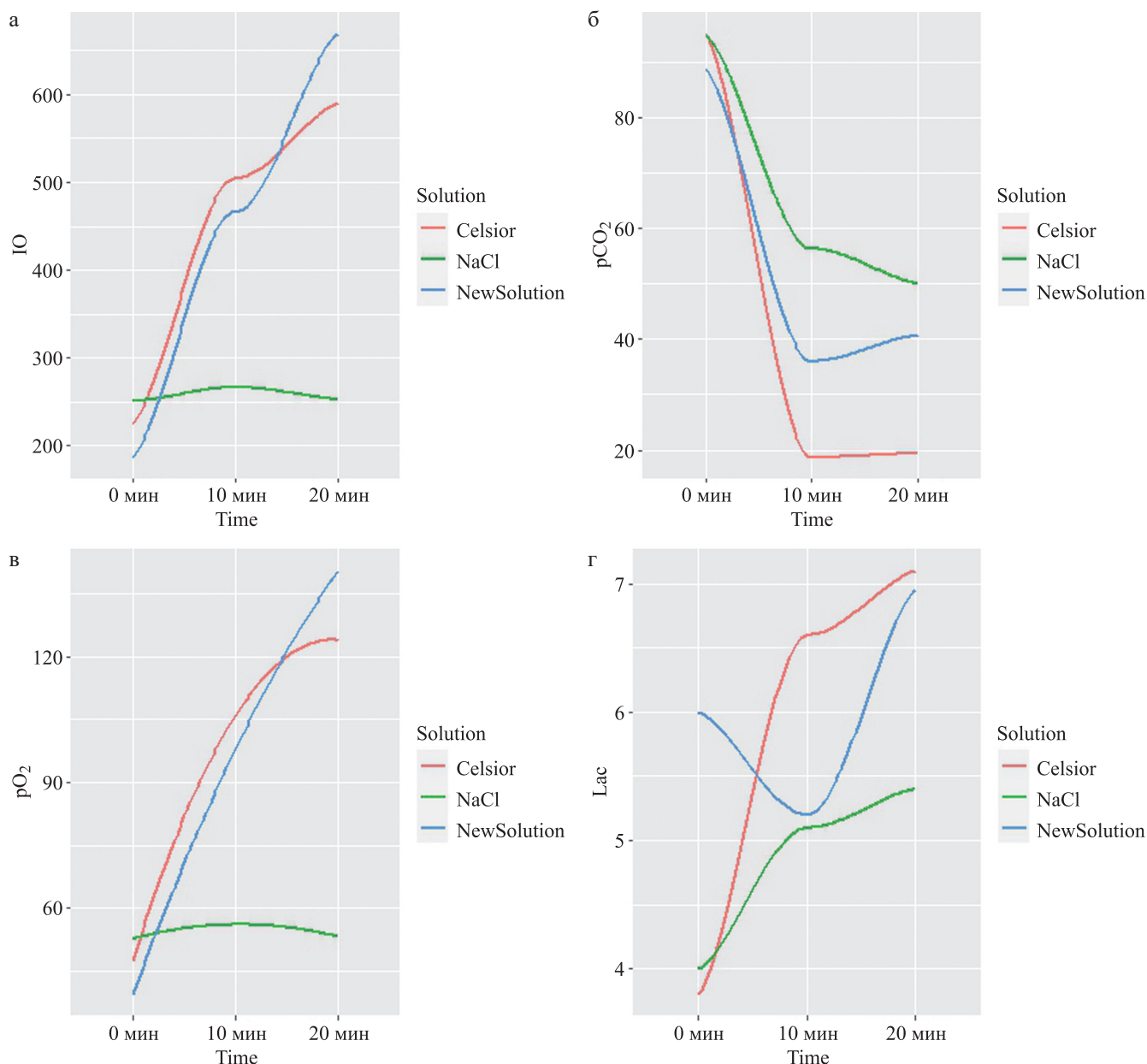


Рис. Показатели функции легких после консервации при реперфузии кровью через 4–10 часов холодового хранения. NewSolution – раствор собственной разработки; Celsior – раствор, приготовленный по рецепту Celsior; NaCl – физиологический раствор; IO – индекс оксигенации (фракция кислорода 21%); pO₂ – парциальное давление кислорода (фракция кислорода 21%) в мм рт. ст.; pCO₂ – парциальное давление углекислого газа в мм рт. ст.; Lac – концентрация лактата в ммоль/л

Fig. Lung function indicators after preservation during blood reperfusion after 4–10 hours of cold storage. NewSolution – a preservation solution developed in-house; Celsior – a preservation solution prepared according to the Celsior formula; NaCl – saline; IO – oxygenation index (measured at 21% oxygen fraction); pO₂ – partial pressure of oxygen (at 21% oxygen fraction) in mmHg; pCO₂ – partial pressure of carbon dioxide in mmHg; Lac – lactate level in mmol/L

после начала реперфузии кровью в легочных венах парциальное давление кислорода в группах консервирующих растворов приближалось к 100 мм рт. ст., а индекс оксигенации приближался к 500 (табл., рис., а).

В контрольной группе консервации физиологическим раствором индекс оксигенации ожидаемо был значительно меньше 350 в течение всего времени реперфузии.

После реперфузии в группах консервации легких отмечался рост показателей индекса оксигенации, парциального кислорода и лактата (рис., а, в, г), в то время как концентрация углекислого газа в крови имела отрицательную динамику (рис., б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограниченный пул доноров и уязвимость ткани к ишемически-реперфузионному повреждению яв-

ляются серьезными проблемами, сдерживающими развитие трансплантологии [12, 14].

Так, согласно Global Observatory on Donation and Transplantation, за 2023 год в мире было выполнено 102 090 пересадок почки, в то время как в листе ожидания находилось 361 197 пациентов [13]. Таким образом, из-за нехватки донорских органов помощь смогли получить не более трети нуждающихся пациентов. В России из 8378 пациентов, нуждающихся в пересадке органов, лишь 2555 человек из листа ожидания получили трансплантацию [13]. В клинической практике идеальный донор – донор с мозговой смертью, однако количество таких доноров ограничено. Одним из новых направлений в зарубежной клинической трансплантологии является расширение пула донорских органов за счет пациентов, подвергшихся эвтаназии [13]. Согласно данным литературы, в Бельгии за 2022 год было совершено 2966 эвтаназий, в Нидерландах за период с 2002-го по 2021 г. – 82 963. Представленные данные говорят о том, что проблема нехватки донорских органов стоит очень остро. Несмотря на расширение пула донорских органов за счет пациентов, подвергшихся эвтаназии, представляется целесообразным изучение возможности использования органов от субоптимальных доноров либо использования методики улучшения функционального состояния донорских органов субоптимального качества, которые на данный момент не могут быть пересажены, в том числе за счет новых консервирующих растворов [1]. Данная проблема может быть изучена в эксперименте на животных. Расширение критериев оптимальных донорских органов, в том числе за счет улучшения их состояния в ходе *ex vivo* перфузии и использование новых консервирующих растворов могут быть многообещающими направлениями [5, 6, 11].

Следует отметить, что обозначенные проблемы особенно актуальны в случае трансплантации легких. Современное состояние пересадки легких как в России, так и во всем мире определяет значительную роль доклинических и экспериментальных исследований в решении проблем трансплантологии. Использование органов от асистолических доноров могло бы несколько сгладить проблему нехватки органов [8, 10]. В данной работе представлены результаты экспериментов на модели асистолического донора, так как представляется важным изучение методов получения и оценки пригодности органов асистолических доноров к пересадке. Методика оценки эффективности консервации легких асистолического донора в эксперименте на крупных животных может помочь в решении клинических задач.

Существует ряд моделей трансплантации легких и методов оценки функционального состояния

легких, которые были описаны в ранее вышедшей публикации.

Модель для изучения ишемически-реперфузионного повреждения легких, предполагающая изоляцию легких *ex vivo* или *in situ* с постоянной перфузией синтетической средой и заданной температурой, поддерживаемой теплообменником, является признанной методикой, которая может рассматриваться как некоторый компромисс между трансплантацией на крупных животных и экспериментах на мелких грызунах [3, 5–7, 11].

В представленной работе не использовалась аппаратная перфузия легких (использовался бесперфузионный метод оценки консервации легких с применением официального раствора для консервации, собственный раствор и в качестве контроля физиологический раствор), так как не предполагалось изучать возможность рекондиционирования легких с помощью специальных растворов. В ходе реперфузии кровью отмечался постепенный рост показателей функционирования легких в группах исследуемых растворов, в то время как в контрольной группе (консервация физиологическим раствором) показатели функционирования легких свидетельствовали об отсутствии газообмена. Следует отметить, что гистологическая картина легочной ткани после реперфузии была идентичной во всех группах сравнения, соответствовала гистологической картине живого легкого и не была связана с показателями парциального давления газов в крови. Таким образом, оценка функционального состояния легких по данным гистологических исследований неинформативна.

Представленные результаты исследования растворов в модели изолированных легких асистолического донора согласуются с данными, полученными в ходе подобных исследований, согласно которым одним из признаков эффективной консервации и сохранности легких является нарастающая динамика оксигенации по мере увеличения длительности реперфузии [2, 6, 11]. В группах консервации легких после реперфузии кровью индекс оксигенации превысил 350, что свидетельствует об эффективности консервации легких.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности консервирующих растворов, как собственной разработки, так и приготовленного по рецепту Celsior. Эффективность консервирующего раствора собственной разработки не уступала Celsior.

Следует отметить, что ограничениями исследования являются малая выборка животных (не более трех наблюдений в каждой группе), а также длительность реперфузии кровью до 30 минут. Также консервации подвергались практически «идеальные» легкие, поскольку какой-либо существенной экспозиции тепловой ишемии после остановки кровообращения

не производилось, эксплантация осуществлялась практически сразу же.

Описанная в статье методика оценки эффективности новых консервирующих растворов для легких является технически простой и экономически эффективной, т. к. позволяет быстро провести эксперименты с достаточно большим количеством наблюдений. Несмотря на то что данная методика не может в полной мере решить все задачи экспериментальной трансплантологии, она может быть использована для первичного тестирования консервирующих растворов.

ВЫВОДЫ

1. Методика оценки эффективности консервации легких асистолического донора в эксперименте на крупных животных с определением ключевых параметров газообменной функции легких в ходе их перфузии кровью *ex vivo* может использоваться как первый этап в доклинических исследованиях новых консервирующих растворов и может рассматриваться как альтернатива ортотопической трансплантации легких в хроническом эксперименте.
2. Для оценки функционального состояния легких в эксперименте релевантными показателями являются парциальное давление кислорода и углекислого газа, индекс оксигенации.
3. Гистологическая картина нефункционирующей легочной ткани идентична гистологической картине функционирующей ткани. Гистологические исследования мало пригодны для определения функционального состояния легких в эксперименте их изолированной перфузии (в условиях холодового хранения в течение 4 часов).

Работа выполнена в рамках приоритетного государственного задания 720000Ф.99.1.БН62АБ22000 «Разработка универсального метода мультиорганной консервации донорских органов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Akeely YY, Al Otaibi MM, Alesa SA, Bokhari NN, Alghamdi TA, Alahmari MS et al. Organ Donation in the Emergency Department: Awareness and Opportunities. *Cureus*. 2023; 15 (11): e49746.
2. Bribriescu AC. Experimental models of lung transplantation. *Frontiers in Bioscience*. 2013; E5 (1): 266–272.
3. Есипова ОЮ, Богданов ВК, Есипов АС, Кулешов АП, Бучнев АС, Волкова ЕА. Разработка нового малообъемного оксигенатора и создание гидродинамического стенда для *ex vivo* перфузии легких на мелких животных. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 106–112. Esipova OY, Bogdanov VK, Esipov AS, Kuleshov AP, Buchnev AS, Volkova EA. Development of a new low-volume oxygenator and creation of a hydrodynamic test bench for *ex vivo* lung perfusion in small animals. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 106–112. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-106-112>.
4. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
5. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пашков ИВ, Грудинин НВ, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ. Оценка эффективности разработанного перфузионного раствора для нормотермической *ex vivo* перфузии легких по сравнению со Steen Solution™ (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 82–89. Gautier SV, Tsiurulnikova OM, Pashkov IV, Grudin NV, Oleshkevich DO, Bondarenko DM. Evaluation of the efficacy of a novel perfusion solution for normothermic *ex vivo* lung perfusion compared with Steen solution™ (animal experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (3): 82–89. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-82-89>.
6. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пашков ИВ, Олешкевич ДО, Филатов ИА, Богданов ВК. Нормотермическая *ex vivo* перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2): 94–101. Gautier SV, Tsiurulnikova OM, Pashkov IV, Oleshkevich DO, Filatov IA, Bogdanov VK. Normothermic *ex vivo* perfusion of isolated lungs in an experiment using a russian-made perfusion system. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 94–101. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-94-101>.
7. Lama VN, Belperio JA, Christie JD, El-Chemaly S, Fishbein MC, Gelman AE. Models of Lung Transplant Research: a consensus statement from the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *JCI Insight*. 2017; 4 (2): 9.
8. Louca JO, Manara A, Messer S, Ochsner M, McGiffin D, Austin I. Getting out of the box: the future of the UK donation after circulatory determination of death heart programme. *EClinicalMedicine*. 2023; 66: 102320.

9. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 20 (4): 510–519.
10. Morrison LJ, Sandroni C, Grunau B, Parr M, Macneil F, Perkins GD. Organ Donation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2023; 48 (10): e120–e146.
11. Готье СВ, Пашиков ИВ, Богданов ВК, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ, Можейко НП. Ex vivo перфузия донорских легких с использованием разработанного раствора с последующей ортотопической левосторонней трансплантацией легкого (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 158–166. Gautier SV, Pashkov IV, Bogdanov V K, Oleshkevich DO, Bondarenko DM, Mozheiko NP. Normothermic ex vivo lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 158–166. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-158-166>.
12. Qu Z, Oedingen C, Bartling T, Schrem H, Krauth C. Factors influencing deceased organ donation rates in OECD countries: a panel data analysis. *BMJ Open*. 2024; 21 (14, 2): e077765.
13. Резник ОН. Донорство органов после эвтаназии. Обзор и критика зарубежной практики. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (1): 149–159. Reznik ON. Organ donation after euthanasia. Review and criticism of foreign practice. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (1): 149–159. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-1-149-159>.
14. Semenova Y, Shaisultanova S, Beyembetova A, Asanova A, Sailybayeva A, Novikova S et al. Examining a 12-year experience within Kazakhstan’s national heart transplantation program. *Sci Rep*. 2024; 4 (14, 1): 10291.

Статья поступила в редакцию 22.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 22.09.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-232-237

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНФЕКЦИИ У ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА

*А.Л. Липницкий^{1, 2}, А.В. Марочков^{1, 2}*¹ УЗ «Могилевская областная клиническая больница», Могилев, Республика Беларусь² УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Высокий уровень СРБ у донора со смертью мозга может являться как следствием инфекционного процесса, так и быть связанным с патогенезом имеющегося основного заболевания и смерти мозга (СМ). **Целью** данного исследования было определить прогностическую силу уровня С-реактивного белка в определении инфекционных осложнений у доноров со смертью мозга перед забором органов и/или тканей. **Материалы и методы.** В проспективное пилотное исследование было включено 345 доноров со смертью мозга. Возраст доноров – 54 (47; 62) года, мужчин – 218 (63,2%), женщин – 127 (36,8%). Основными диагнозами, которые приводили к смерти головного мозга, были: нетравматическое внутричерепное кровоизлияние ($n = 220$; 63,8%), ишемическое повреждение головного мозга ($n = 68$; 19,7%), черепно-мозговая травма ($n = 57$; 16,5%). **Результаты.** Уровень СРБ после проведения 1-го врачебного обследования консилиума по констатации СМ был уже значительно выше референтных значений и равен 176,2 (100,5; 276,4) мг/л, через 18–24 ч – 232,9 (137,2; 329) мг/л, после проведения 2-го обследования консилиума и констатации СМ – 271,1 (174,1; 365) мг/л ($\chi^2 = 35,79$, $p < 0,00001$). Самой частой инфекцией у потенциальных доноров во время проведения кондиционирования была пневмония ($n = 79$; 22,9%). Проведен ROC-анализ предсказательной способности уровня СРБ на наличие пневмонии у потенциальных доноров: на 1-м этапе – AUC 0,633 (SE 0,04, 95% CI 0,57–0,69, $p = 0,001$), точка отсечения 295 мг/л (чувствительность 36,9%, специфичность 86,3%); на 3-м этапе – AUC = 0,63 (SE 0,05, 95% CI 0,55–0,71, $p = 0,01$), точка отсечения 348,6 мг/л (чувствительность 47,7%, специфичность 79%). **Заключение.** Анализ уровня С-реактивного белка позволяет выявить наличие инфекционного процесса в легких у потенциального донора со смертью мозга.

Ключевые слова: С-реактивный белок, СРБ, смерть мозга, инфекция, донор органов, трансплантация.

C-REACTIVE PROTEIN AS AN INDICATOR OF INFLAMMATION AND INFECTION IN BRAIN-DEAD ORGAN DONORS

*A.L. Lipnitski^{1, 2}, A.V. Marochkov^{1, 2}*¹ Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus² Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Elevated C-reactive protein (CRP) levels in brain-dead donors (BDDs) may indicate an underlying infectious process or may be related to the pathogenesis of the primary disease and brain death (BD) itself. The **objective** of this study was to assess the prognostic value of CRP levels in detecting infectious complications in BDDs prior to organ and/or tissue procurement. **Materials and methods.** This prospective pilot study included 345 BDDs. Median donor age was 54 years (IQR: 47–62); 218 (63.2%) were men and 127 (36.8%) women. The primary diagnoses leading to BD were: non-traumatic intracranial hemorrhage ($n = 220$; 63.8%), ischemic brain injury ($n = 68$; 19.7%), and traumatic brain injury ($n = 57$; 16.5%). **Results.** CRP levels measured after the first medical examination by the BD consultation were already significantly elevated above reference values, with a median of 176.2 mg/L (IQR: 100.5–276.4) after 18–24 hours. Following the second examination and confirmation of brain death, CRP levels increased further to a median of 271.1 (IQR: 174.1–365.0) mg/L ($\chi^2 = 35.79$, $p < 0.00001$). The most frequently diagnosed infection during donor conditioning was pneumonia, observed in 79 donors (22.9%). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was conducted to evaluate the predictive value of CRP levels for pneumonia in potential donors: at stage 1, AUC = 0.633 (SE = 0.04; 95% CI: 0.57–0.69; $p = 0.001$), with a

Для корреспонденции: Липницкий Артур Леонидович. Адрес: Республика Беларусь, 212016, Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, 12.
Тел. +375 (222) 62-75-95. E-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Corresponding author: Artur Lipnitski. Address: 12, Belynitskogo-Biruli str., Mogilev, 212016, Republic of Belarus.
Phone: +375 (222) 62-75-95. E-mail: Lipnitski.al@gmail.com

cutoff point of 295 mg/L (sensitivity 36.9%, specificity 86.3%). At stage 3, AUC = 0.630 (SE = 0.05; 95% CI: 0.55–0.71; $p = 0.01$), with a cutoff value of 348.6 mg/L (sensitivity 47.7%, specificity 79%). **Conclusion.** Analysis of CRP levels provides a useful tool for detecting pulmonary infections in potential BDDs.

Keywords: C-reactive protein, CRP, brain death, infection, organ donor, transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения у доноров органов со смертью мозга в настоящее время являются актуальной и важной проблемой [1, 2]. Около 15% реципиентов донорских органов имеют инфекционные осложнения, которые передаются от доноров со смертью мозга [3]. При этом осложнения у реципиентов, связанные с инфекцией доноров, существенно влияют на исход трансплантации и снижают выживаемость и пациентов, и донорских графтов [4, 5].

Самым достоверным методом определения инфекции у донора со смертью мозга является проведение бактериологических анализов из подозреваемых очагов инфекции [6, 7]. Однако такие исследования не проводятся у доноров, у которых нет подозрения на инфекционные осложнения, рутинно. К сожалению, и результаты этих анализов обычно становятся доступными уже после того, как органы были трансплантированы реципиентам.

Для более быстрого выявления инфекции у доноров со смертью мозга используется множество различных лабораторных критериев (белки острой фазы воспаления, прокальцитонин, пресепсин и др.) [8]. Наиболее простым и доступным в клинической практике из них является С-реактивный белок (СРБ) [9]. СРБ считается чувствительным маркером острой фазы воспаления, быстро реагирует на усиление или уменьшение тяжести воспаления, но обладает низкой специфичностью. При этом повышение уровня С-реактивного белка у донора со смертью мозга может не только являться следствием инфекционного процесса, но и быть связано непосредственно с разрушением клеток головного мозга [9].

На данный момент имеется ограниченное число исследований, в которых бы оценивалась динамика уровня С-реактивного белка и наличия инфекционного процесса у потенциальных доноров со смертью мозга во время проведения им интенсивной терапии в отделениях анестезиологии и реанимации (ОАиР) [10].

В связи с этим **целью исследования** было определить прогностическую силу уровня С-реактивного белка в определении инфекционных осложнений у доноров со смертью мозга перед забором органов и/или тканей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование было включено 345 потенциальных доноров органов и/или тканей со смертью мозга, которым проводились интенсивная

терапия и последующее кондиционирование функциональных систем в отделениях анестезиологии и реанимации в 2020–2023 гг. На проведение данного исследования было получено согласие регионального Комитета по этике (№ 1/2020).

Возраст доноров – 54 (47; 62) года (медиана и 25%–75% квартили). Масса тела была равна 80 (70; 90) кг, рост – 173 (168; 180) см, индекс массы тела – 26,3 (24,5; 29,3) кг/м². Доноров мужского пола было 218 (63,2%), женского – 127 (36,8%).

Критериями включения потенциальных доноров в настоящее исследование были:

- 1) наличие тяжелого повреждения головного мозга (3 балла по Шкале комы Глазго, 0 баллов по шкале FOUR) вследствие нетравматического внутричерепного кровоизлияния (НВК), ишемического повреждения головного мозга (инфаркт мозга, ИМ), гипоксического повреждения мозга, черепно-мозговой травмы (ЧМТ);
- 2) проведение врачебного консилиума по констатации смерти мозга.

Критериями исключения были:

- 1) наличие противопоказаний к забору органов и/или тканей (обнаружение вирусных инфекционных заболеваний (гепатит В, С, ВИЧ), онкологические заболевания, наличие сепсиса с признаками полиорганной недостаточности или дисфункции);
- 2) наличие письменного заявления о несогласии пациента или его законного представителя на забор органов для трансплантации после смерти.

Состояние смерти мозга устанавливалось врачебным консилиумом учреждения здравоохранения, где находился потенциальный донор, в соответствии с общепризнанными международными критериями и действующими нормативно-правовыми актами Республики Беларусь.

Основными диагнозами, которые приводили к смерти головного мозга, были: НВК ($n = 220$; 63,8%); ишемическое повреждение головного мозга – ИМ ($n = 53$; 15,4%), гипоксическая энцефалопатия ($n = 15$; 4,3%); черепно-мозговая травма ($n = 57$; 16,5%).

Время от поступления в стационар до проведения первого обследования консилиума по констатации СМ было 60 (34; 118,3) ч. У 139 (40,3%) потенциальных доноров была проведена операция по забору донорских органов и/или тканей для трансплантации. Время от поступления в стационар до начала операции по забору органов и/или тканей было равно 111 (76,1; 161) ч (рис. 1).

Состояние потенциального донора во время интенсивной терапии и кондиционирования функцио-

нальных систем оценивалось с применением лабораторных и инструментальных методов обследования. Всем донорам проводили рентгенографию легких (при поступлении, при констатации СМ и при подозрении на наличие патологии легких), УЗИ органов брюшной полости и почек, сердца. Также ежедневно выполняли все стандартные лабораторные обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, электролитный и кислотно-основной состав артериальной крови. Всем потенциальным донорам проводили ежедневное определение уровня СРБ (иммуно-турбидиметрическим методом, референтные значения в сыворотке крови 0–5 мг/л).

Нами анализировались указанные лабораторные и инструментальные данные на трех этапах: 1-й этап – после 1-го обследования консилиума по констатации смерти мозга; 2-й этап – через 18–24 ч от 1-го обследования консилиума; 3-й этап – после 2-го обследования и констатации смерти мозга у пациента.

Статистический анализ полученных результатов был проведен с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверка полученных данных на нормальность распределения была проведена с применением теста Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk Test). В случае нормального распределения полученные численные данные представлялись средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$), а в случае распределения, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы и квартилей (Me [LQ; UQ]). С целью оценки значимости различий между независимыми группами использовали тест Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test), а между зависимыми – тест Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs

Test) или критерий Фридмана и коэффициент корреляции Кендалла (для 3 и более групп) (Friedman ANOVA and Kendall Coeff). При проведении множественных сравнений проводилась корректировка значений p с использованием поправки Бонферрони (Bonferonni). Оценка наличия корреляции проводилась с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Spearman rank, R). Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения СРБ на всех этапах исследования представлены в табл. 1. На 1-м этапе уровень СРБ был 176,2 (100,5; 276,4) мг/л, на 2-м этапе – 232,9 (137,2; 329) мг/л, на 3-м этапе – 271,1 (174,1; 365) мг/л ($\chi^2 = 35,79$, $p < 0,00001$, Friedman ANOVA and Kendall Coeff). Парное сравнение показало наличие статистически значимых отличий между всеми этапами исследований: $p = 0,00001$ (1-й этап vs 2-й этап); $p = 0,0009$ (2-й vs 3-й); $p = 0,00001$ (1-й vs 3-й) (Wilcoxon Matched Pairs Test). При сравнении уровня С-реактивного белка у доноров со смертью мозга без забора органов или тканей и тех, у кого была проведена эксплантация, были получены следующие результаты: на 1-м этапе – 173,2 (105,2; 276,4) и 184,2 (95,4; 275,9) мг/л; на 2-м этапе – 233,2 (169,5; 324,4) и 224,3 (132,5; 330) мг/л; на 3-м этапе – 303,4 (229,2; 370,2) и 267,8 (164,4; 362,1) мг/л соответственно (Mann–Whitney U test, $p > 0,1$).

Нами также были проанализированы результаты лабораторных показателей воспалительного ответа и прокальцитонина на этапах исследования (табл. 1).

Корреляционный анализ между уровнем СРБ и лабораторными показателями воспалительного отве-

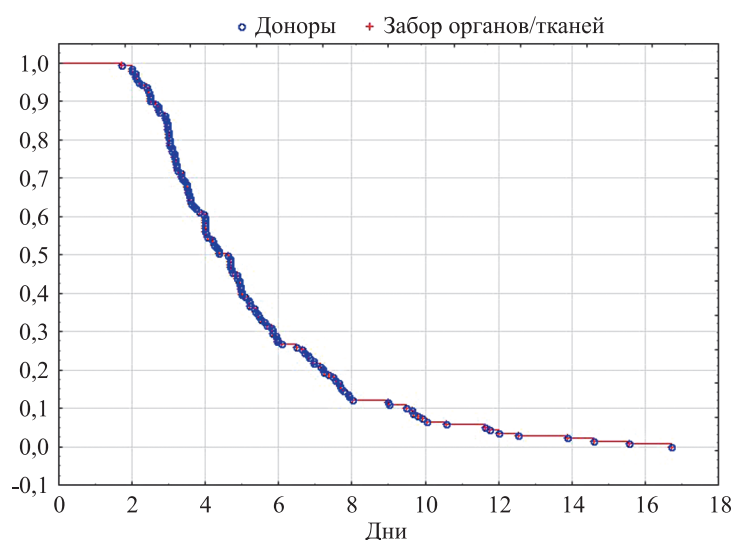


Рис. 1. Время от поступления до начала операции по забору органов/тканей у умерших доноров (кривая Каплана–Мейера)

Fig. 1. Kaplan–Meier curve illustrating the time from donor arrival to the initiation of organ and/or tissue procurement in deceased donors

та и прокальцитонина выявил наибольшую положительную корреляцию с уровнем СОЭ на всех этапах ($R = 0,38$, $p = 0,0004$; $R = 0,46$, $p < 0,00001$; $R = 0,27$, $p = 0,01$ – на 1, 2 и 3-м этапах соответственно). Также была выявлена слабая положительная корреляция между уровнем СРБ и прокальцитонином ($R = 0,3$, $p = 0,01$; $R = 0,38$, $p = 0,003$ – на 1-м и 2-м этапах соответственно). Значимой корреляции СРБ с показателями лейкоцитарной формулы выявлено не было.

Самой частой инфекцией у потенциальных доноров во время проведения кондиционирования была пневмония ($n = 79$; 22,9%). Несмотря на наличие инфекционного процесса у данных доноров возможно проведение операции по забору органов и тканей для трансплантации в случае положительной динамики

от проводимой противобактериальной терапии и отсутствия данных за развитие сепсиса.

Сравнение показателей лейкоцитарной формулы и уровня острофазовых белков у потенциальных доноров с пневмонией и без нее показало отсутствие статистически значимых отличий, кроме значений СРБ (табл. 2). Были получены статистически значимые отличия в уровне СРБ у доноров с пневмонией и без нее на всех этапах исследования.

Был проведен ROC-анализ предсказательной способности уровня СРБ на 1-м и 3-м этапах исследования на наличие пневмонии у потенциальных доноров (рис. 2). На 1-м этапе исследования площадь под кривой (AUC) была равна 0,633 (SE 0,04, 95% CI 0,57–0,69, $p = 0,001$). Точка отсечения уровня СРБ в

Таблица 1

Показатели лейкоцитарной формулы, СОЭ и прокальцитонина на этапах исследования

Leukocyte formula, ESR, and procalcitonin indicators at different stages of the study

	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	П-я нейтрофилы, %	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/мл	Прокальцитонин, нг/мл
1-й этап	12,9 (9,8; 18)	10,5 (9,2; 14,8)	1,8 (1,2; 2,4)	8 (5; 14)	22 (12; 35)	176,2 (100,5; 276,4)	2,1 (0,6; 7,9)
2-й этап	15,1 (11; 18,6)	11,3 (8,1; 15,3)	1,5 (0,9; 2,2)	11 (6; 18,5)	30 (16; 45)	232,9 (137,2; 329)	2 (0,6; 5,1)
3-й этап	13,9 (10,1; 18,2)	10,5 (7,6; 14,6)	1,5 (1,1; 2,1)	13 (6; 21)	27 (16; 46)	271,1 (174,1; 365)	2,1 (0,7; 5,8)
ANOVA χ^2 ; p^*	3,12; 0,21	3,15; 0,21	0,31; 0,86	3,06; 0,22	44,09; $<0,00001$	35,79; $<0,00001$	0,14; 0,93

Примечание. * – сравнение показателей (Friedman ANOVA and Kendall Coeff).

Note. * – comparison of indicators (Friedman ANOVA and Kendall Coeff).

Таблица 2

Показатели лейкоцитарной формулы, СОЭ и прокальцитонина у пациентов с пневмонией и без нее на этапах исследования

Leukocyte formula, ESR, and procalcitonin indicators in patients with and without pneumonia at different stages of the study

		Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	П-я нейтрофилы, %	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	Прокальцитонин, нг/мл
Без пневмонии, $n = 266$ (77,1%)	1-й этап	12,5 (9,7; 17,8)	11,1 (9,9; 14,8)	1,8 (1,3; 2,5)	8 (5; 12)	21 (11; 35)	164,7 (90,1; 255,5)	2,1 (0,7; 7,6)
	2-й этап	15,2 (11,4; 18,3)	12 (8,6; 15,3)	1,5 (1; 2)	10 (6; 18)	27,5 (15,5; 43)	215,5 (129,8; 294,1)	2,1 (0,5; 4,1)
	3-й этап	14 (10,5; 16,9)	10,8 (7,9; 13,8)	1,4 (1,1; 1,8)	11 (6; 19)	25 (16; 45)	244,2 (155,5; 335,6)	2,2 (0,7; 6,8)
С пневмонией, $n = 79$ (22,9%)	1-й этап	13,8 (10,8; 18,5)	9,7 (7,6; 16,3)	1,4 (0,9; 2,3)	11 (6; 19)	27,5 (15; 40)	235,5 (141; 350)	1 (0,2; 20)
	2-й этап	13,6 (10,4; 19,1)	9,9 (7,1; 16,1)	1,2 (0,9; 3,5)	14 (9; 21)	35 (16; 50)	297,4 (165,4; 386,4)	1,8 (0,9; 14,7)
	3-й этап	11,3 (9,8; 19,4)	9,8 (6,9; 14,7)	1,8 (0,8; 3)	16 (8; 22)	39 (17; 50)	314 (238,7; 393,2)	1,8 (1; 3,2)

Примечание. Сравнение показателей СРБ между двумя группами (Mann–Whitney U Test): на 1-м этапе – $p = 0,0002$; на 2-м этапе – $p = 0,009$; на 3-м этапе – $p = 0,01$.

Note. Comparison of CRP levels between two groups using the Mann–Whitney U test: Stage 1 – $p = 0,0002$; Stage 2 – $p = 0,009$; Stage 3 – $p = 0,01$.

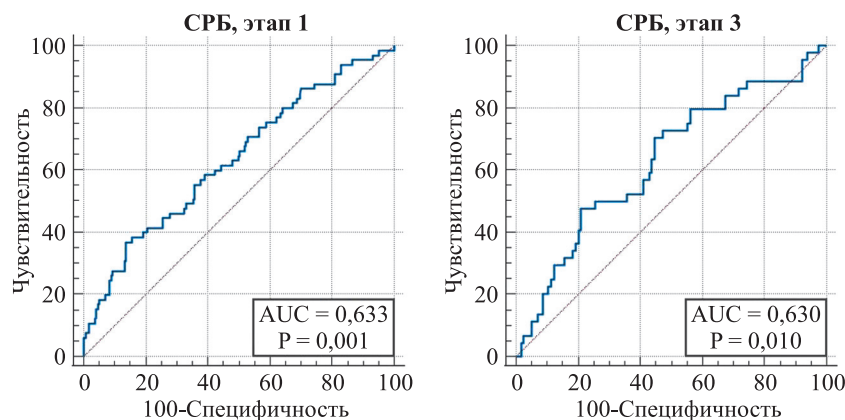


Рис. 2. ROC-кривые уровня СРБ в отношении наличия пневмонии у потенциального донора на этапах исследования

Fig. 2. ROC curves for CRP levels in relation to the presence of pneumonia in potential donors at different stages of the study

прогнозировании наличия пневмонии после проведения 1-го обследования консилиума по констатации СМ равна 295 мг/л с чувствительностью 36,9% и специфичностью 86,3%. После констатации смерти мозга (3-й этап исследования) – AUC = 0,63 (SE 0,05, 95% CI 0,55–0,71, $p = 0,01$), точка отсечения уровня СРБ – 348,6 мг/л (чувствительность 47,7%, специфичность 79%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании был проведен анализ уровня С-реактивного белка и ряда других показателей воспалительного ответа у доноров со смертью мозга на трех этапах исследования. Установлено статистически значимое увеличение на этапах исследования только СРБ и СОЭ у доноров, что отражает степень неинфекционного воспалительного ответа в результате повреждения клеток и тканей, происходящее при тяжелом поражении и смерти головного мозга. При этом уровень С-реактивного белка не влиял на вероятность забора органов или тканей у потенциальных доноров.

Имеется ограниченное число исследований, где изучался бы уровень показателей воспалительного ответа и белков острой фазы воспаления у пациентов с необратимым повреждением головного мозга и потенциальных доноров [10–12]. В данных работах также показывается, что уровень СРБ у пациентов с тяжелым поражением мозга существенно нарастает в первые 3–4 суток после повреждения с последующим увеличением в случае наступления у пациента смерти мозга [12]. Крайне быстрое нарастание СРБ у пациентов может объясняться его экспрессией не только исключительно в гепатоцитах, но и в нейронах и глиальных клетках при повреждении головного мозга [13].

В данном исследовании нами изучались только лабораторные показатели ССВО, так как такие клинические данные, как ЧСС и ЧД, невозможно

правильно интерпретировать у пациента со смертью мозга. Показатели лейкоцитарной формулы и прокальцитонина у доноров на всех этапах исследования не носили статистически значимых изменений. При этом следует отметить, что в исследование не включались пациенты со смертью мозга, имевшие, в том числе, лабораторные признаки сепсиса.

Учитывая, что «нормальный» уровень СРБ у доноров со смертью мозга в десятки раз выше его референтных значений и он постоянно увеличивается во время кондиционирования, остается неясным, можно ли его значения использовать для определения инфекционных осложнений. В настоящем исследовании был выявлен статистически значимый более высокий уровень СРБ у доноров с инфекционным процессом в легких на всех этапах исследования. При этом прокальцитонин и показатели лейкоцитарной формулы не носили статистически значимых изменений на всех этапах исследования. Определенные с помощью ROC-анализа прогностические уровни С-реактивного белка, хотя и имеют довольно низкую чувствительность, могут помочь в распознавании наличия локальной инфекции у донора и определении доноров, которым необходимо обязательное проведение бактериологических анализов.

Ограничения исследования. Несомненно, уровень нарастания СРБ зависит в том числе и от времени кондиционирования умершего донора и нахождения организма в состоянии смерти мозга. Также на его уровень может влиять и непосредственная причина повреждения головного мозга (черепно-мозговая травма), и проведение пациенту оперативных вмешательств. Данные особенности не изучались в настоящем исследовании.

Таким образом, показатель С-реактивного белка у потенциального донора органов и/или тканей может являться количественным критерием не только тяжести системного воспалительного ответа и повреждения органов вследствие тяжелого поврежде-

ния и смерти головного мозга, но и критерием присоединения инфекционного процесса. Регулярный мониторинг уровня СРБ у потенциальных доноров со смертью мозга во время их кондиционирования может помочь своевременно распознавать и корректировать инфекционные осложнения, улучшая таким образом исходы трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Уровень С-реактивного белка у потенциальных доноров нарастает во время констатации смерти мозга и кондиционирования функциональных систем: на 1-м этапе – 176,2 (100,5; 276,4) мг/л, на 2-м этапе – 232,9 (137,2; 329) мг/л, на 3-м этапе – 271,1 (174,1; 365) мг/л ($\chi^2 = 35,79$, $p < 0,00001$).
2. Анализ уровня С-реактивного белка позволяет выявить наличие инфекционного процесса в легких у потенциального донора со смертью мозга: значение СРБ более 295 мг/л после проведения 1-го обследования консилиума и более 348,6 мг/л – после констатации смерти мозга.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Трансплантология и искусственные органы: учебник. М.: Лаборатория знаний, 2018; 320. Gautier SV. Transplantology and artificial organs. M.: BKL Publishers, 2018; 320.
2. Минина МГ. Инфекции у потенциальных доноров органов: всегда ли это противопоказание к донорству? Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; 13 (1): 108–114. Minina MG. Infections in the pool of potential organ donors: is it always contraindication to donation? Russian journal of transplantology and artificial organs. 2011; 13 (1): 108–114. [In Russ]. doi: 10.15825/1995-1191-2011-1-108-114.
3. Салимов УР, Щерба АЕ, Руммо ОО. Бактериальные осложнения после трансплантации печени. Перспективы дальнейших исследований. Трансплантология. 2023; 15 (2): 238–250. Salimov UR, Shcherba AE, Rummo OO. Bacterial complications after liver transplantation. Promising directions for further research. The Russian Journal of Transplantation. 2023; 15 (2): 238–250. [In Russ]. doi: 10.23873/2074-0506-2023-15-2-238-250.
4. Kaul DR, Vece G, Blumberg E, La Hoz RM, Ison MG, Green M et al. Ten years of donor-derived disease: A report of the disease transmission advisory committee. Am J Transplant. 2021 Feb; 21 (2): 689–702. doi: 10.1111/ajt.16178.
5. Журавель СВ, Кузнецова НК, Черненко ТВ, Уткина ИИ. Передача инфекционных возбудителей от органов донора реципиенту. Нужны ли изменения в оценке рисков? Трансплантология. 2015; (1): 7–12. Zhuravel SV, Kuznetsova NK, Chernenkaya TV, Utkina II. Transmission of infectious agents from the donor to the recipient. Do we need change in the risk assessment? The Russian Journal of Transplantation. 2015; (1): 7–12.
6. Щерба АЕ, Кузьменкова ЛЛ, Ефимов ДЮ, Носик АВ, Прилуцкий ПС, Коротков СВ и др. Факторы риска и прогнозирование бактериальных осложнений при трансплантации печени. Анналы хирургической гепатологии. 2023; 28 (3): 10–20. Shcherba AE, Kuzmenkova LL, Efimov DJ, Nosik AV, Prilutsky PS, Kоротков SV et al. Risk factors and prediction of bacterial complications in liver transplantation. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2023; 28 (3): 10–20. [In Russ]. doi: 10.16931/1995-5464.2023-3-10-20.
7. Кирковский ЛВ, Романчук КМ, Щерба АЕ, Руммо ОО, Коритко АА, Спиридонов СВ. Причины бактериального инфицирования у доноров печени и почек. Военная медицина. 2016; (2): 44–48. Kirkovsky LV, Romanchuk KM, Shcherba AE, Rummo OO, Korytko AA, Spiridonov SV. Causes of bacterial infection in liver and kidney donors. Military Medicine. 2016; (2): 44–48. [In Russ].
8. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA, Steeds RP, Wilson IC, Thompson RD et al. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. Transplantation. 2009; 88 (4): 582–588. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b11e5d.
9. Вельков ВВ. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М.: Диакон, 2015; 117. Velkov VV. Comprehensive laboratory system for diagnosing diseases and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. M.: Diakon, 2015; 117. [In Russ].
10. Липницкий АЛ, Марочков АВ. Анализ динамики С-реактивного белка у доноров со смертью мозга. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2024; 23 (4): 44–50. Lipnitski AL, Marochkov AV. The analysis of the C-reactive protein dynamics in donors with brain death. Vestnik VGMU. 2024; 23 (4): 44–50. [In Russ]. doi: 10.22263/2312-4156.2024.4.44.
11. Маркевич ДП, Викторovich НЕ, Денисенко ТВ. Ультразвуковые предикторы исхода черепно-мозговой травмы. Проблемы здоровья и экологии. 2024; 21 (1): 42–48. Markevich DP, Viktorovich NE, Denisenko TV. Ultrasound predictors of outcome of traumatic brain injury. Health and Ecology Issues. 2024; 21 (1): 42–48. [In Russ]. doi: 10.51523/2708-6011.2024-21-1-05.
12. Липницкий АЛ, Марочков АВ. С-реактивный белок как предиктор необратимого повреждения головного мозга. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024; 22 (5): 445–450. Lipnitski AL, Marochkov AV. C-reactive protein as irreversible brain damage predictor. Journal of the Grodno State Medical University. 2024; 22 (5): 445–450. [In Russ]. doi: 10.25298/2221-8785-2024-22-5-445-450.
13. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. Front Immunol. 2019; 10: 943. doi: 10.3389/fimmu.2019.00943.

Статья поступила в редакцию 17.01.2025 г.

The article was submitted to the journal on 17.01.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-238-245

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ В РЕНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФУМАРАТА НАТРИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

С.В. Попов^{1, 2}, Р.Г. Гусейнов^{1, 3}, К.В. Сивак¹, А.Х. Беитов¹, Е.А. Малышев¹,
Т.А. Леявина^{1, 4}

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

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

³ ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель работы: рассмотреть результаты и перспективы использования фумарата натрия (ФН) для профилактики синдрома ишемии-реперфузии в ренальной хирургии. **Материалы и методы.** В работе применяли препарат конфумин. Действующее вещество – натрия фумарат (Sodium fumarate). Объектом исследования выступали крысы породы Wistar. Выборка составила 78 особей (самки). Применяемые методы – моделирование ТИП и реперфузионное повреждение почки при сохраненных обеих или одной почке. Для изучения эффективности инфузионных препаратов при развившейся патологии почек был выбран фумарат натрия, раствор для инфузий. Препарат вводили инфузионно в дозах 1 или 2 мл/кг за 1 день до проведения тепловой ишемии, в день проведения и в следующие 3 дня (всего 5 инъекций). Затем проводили клиническое наблюдение. **Результаты.** Экспериментальная терапия способствовала редукции воспаления в ишемизированной почке крыс, что характеризовалось достоверными изменениями уровня маркерных показателей функции нефронов. Терапия препаратом способствовала положительному патоморфозу острого ишемически-реперфузионного повреждения почки. По данным исследования, на экспериментальных моделях тепловой ишемии и реперфузии единственной почки и при наличии второй неповрежденной почки фумарат натрия в диапазоне изученных доз 1–2,5 мл/кг внутривенно проявил нефропротекторное действие, которое выражалось в положительном патоморфозе ишемического инфаркта почки и его последствий за счет влияния на сосудистый, клубочковый, канальцевый и интерстициальный компонент паренхимы почки. **Выводы.** Фумарат натрия в диапазоне изученных доз 1–2,5 мл/кг внутривенно проявил нефропротекторное действие, которое выражалось в положительном патоморфозе ишемического инфаркта почки и его последствий.

Ключевые слова: натрия фумарат, инфузия, ишемия-реперфузия, ренальная хирургия, нефрэктомия, моделирование ТИП.

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

Corresponding author: Tatiana Lelyavina. Address: 6, Dekabristov, Strelina, St. Petersburg, 198515, Russian Federation. Phone: (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

SODIUM FUMARATE IN THE PREVENTION OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN RENAL SURGERY: OUTCOMES AND PROSPECTS

S.V. Popov^{1, 2}, R.G. Huseynov^{1, 3}, K.V. Sivak¹, A.H. Beshtoev¹, E.A. Malyshev¹, T.A. Lelyavina^{1, 4}

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

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

³ St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to review the current outcomes and future prospects of using sodium fumarate (SF) for the prevention of ischemia–reperfusion injury in renal surgery. **Materials and methods.** The drug used in the study was Konfumin, whose active ingredient is SF. The experimental sample consisted of 78 female Wistar rats. Renal warm ischemia (RWI) and reperfusion injury were modeled, involving either unilateral or bilateral kidney preservation. SF, administered as an infusion solution, was used to evaluate the effectiveness of infusion therapy in this renal injury model. It was administered as an intravenous infusion at doses of 1 mL/kg or 2 mL/kg. The infusion protocol included five administrations: one day prior to warm ischemia, on the day of the procedure, and over the subsequent three days. Clinical observation was then carried out. **Results.** Experimental therapy with SF led to a marked reduction in inflammation in the ischemic kidneys of rats, as evidenced by significant improvements in key markers of nephron function. The treatment also contributed to favorable pathomorphological changes associated with acute ischemia–reperfusion injury (IRI). Data from experimental models involving warm ischemia and reperfusion of a single kidney, as well as models with an intact contralateral kidney, demonstrated that SF, administered intravenously at doses ranging from 1 to 2.5 mL/kg, exerted a nephroprotective effect. This protective effect was reflected in the positive remodeling of ischemic renal infarction and its consequences, involving improvements across vascular, glomerular, tubular, and interstitial components of the renal parenchyma. **Conclusion.** SF, administered intravenously at doses of 1–2.5 mL/kg, demonstrated a clear nephroprotective effect. This was evidenced by favorable pathomorphological changes in ischemic renal infarction and its sequelae.

Keywords: sodium fumarate, intravenous infusion, ischemia-reperfusion, renal surgery, nephrectomy, RWI modeling.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемия и последующая реперфузия органа приводят к активации патологических процессов, в частности, запускают рост активных форм кислорода, развитие окислительного стресса, тем самым приводя к структурно-функциональному поражению тканей [1, 2]. Моделирование различных патологий почки активно используется для изучения эффективности инфузионных лекарственных средств в экспериментальной нефрологии. Основным методом профилактики постишемического повреждения почечной ткани является применение фармакологических препаратов, обладающих антиишемическим и антигипоксическим действием [3]. Одним из таких средств является фумарат натрия [4]. Мы использовали препарат Конфумин, действующим веществом которого является фумарат натрия.

В качестве объекта исследования нами был выбран фумарат натрия, поскольку он является эффективным антигипоксиком. Экзогенный фумарат по своей химической структуре идентичен эндогенному фумарату. Поэтому при определении содержания субстрата в клетках невозможно идентифицировать

поступивший именно извне компонент. Фумарат натрия – антигипоксик, который активирует адаптацию клетки к недостатку кислорода. Его действие обусловлено участием в реакциях обратимого окисления и восстановления в цикле Кребса. В процессе этих реакций происходит синтез АТФ, необходимый для поддержания функций клеток организма при гипоксии. При дефиците кислорода пул субстратов окисления, в том числе и ионов фумарата, истощается, и пополнение его экзогенным путем (введение в составе препарата Конфумин®) способствует увеличению резервной мощности систем тканевого дыхания, позволяющих клеткам синтезировать АТФ в условиях гипоксии. Эти реакции обеспечивают механизм антигипоксического действия препарата Конфумин®.

Поддержание процессов окислительного метаболизма в тканях при кислородной недостаточности препятствует образованию и накоплению недоокисленных продуктов обмена, снижая тем самым ацидемию. Наряду с метаболическим ощелачиванием Конфумин® способствует ослаблению или ликви-

дации ацидемии путем химической нейтрализации кислых продуктов метаболизма.

Благоприятное влияние Конфумина® на окислительный метаболизм в тканях позволяет улучшать в условиях гипоксии функциональное состояние жизненно важных органов, в том числе и сердца. Препарат поддерживает сократительную способность миокарда, обладает кардиотоническим действием. Применение Конфумина® способствует снижению в крови концентрации продуктов перекисного окисления липидов, что свидетельствует о его антиоксидантных свойствах. Именно поэтому для профилактики реперфузионного синдрома нами был выбран именно этот препарат.

Цель работы: рассмотреть результаты и перспективы использования фумарата натрия для профилактики синдрома ишемии-реперфузии в ренальной хирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемое вещество

В работе применяли препарат Конфумин®. Действующее вещество – натрия фумарат (Sodium fumarate) [5].

Характеристика выборки

Объектом исследования выступали крысы породы Wistar. Выборка составила 78 особей (самки). Животные разделены на группы в зависимости от объема хирургического вмешательства (с правосторонней нефрэктомией / без правосторонней нефрэктомии), времени тепловой ишемии почки (45 минут / 60 минут) и дозировки фумарата натрия (1 или 2 мл/кг). На момент начала исследования возраст животных составил 6–8 недель, вес – 180–200 г. Животные были получены из питомника лабораторных животных НИЦ «Курчатовский институт» – ПЛЖ «Рапполово», Ленинградская обл.

Дизайн исследования представлен в табл. 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

Study Design

Группа	Пол	Количество	Манипуляции	Способ введения, доза препарата	Регистрируемые показатели
Интактные	Самки	6	–	–	Масса тела, клиническая картина, в моче – объем, плотность, белок, креатинин, содержание лейкоцитов и эритроцитов; в крови – мочевины, креатинин, лактат
ТИП1	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, ишемия 45 минут и реперфузия	–	
ТИП2	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, ишемия 60 минут и реперфузия	–	
ТИП3	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, инфузионное в/в введение препарата 1, ишемия 45 минут и реперфузия	в/в, 1,0 мл/кг	
ТИП4	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, инфузионное в/в введение препарата 1, ишемия 60 минут и реперфузия	в/в, 1,0 мл/кг	
ТИП5	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, инфузионное в/в введение препарата 2, ишемия 45 минут и реперфузия	в/в, 2,5 мл/кг	
ТИП6	Самки	6	Правосторонняя нефрэктомия, инфузионное в/в введение препарата 2, ишемия 60 минут и реперфузия	в/в, 2,5 мл/кг	
ТИП7	Самки	6	Инфузионное в/в введение препарата 1, ишемия 45 минут и реперфузия	в/в, 1,0 мл/кг	
ТИП8	Самки	6	Инфузионное в/в введение препарата 1, ишемия 60 минут и реперфузия	в/в, 1,0 мл/кг	
ТИП9	Самки	6	Инфузионное в/в введение препарата 2, ишемия 45 минут и реперфузия	в/в, 2,5 мл/кг	
ТИП10	Самки	6	Инфузионное в/в введение препарата 2, ишемия 60 минут и реперфузия	в/в, 2,5 мл/кг	
ТИП11	Самки	6	Ишемия 45 минут и реперфузия	–	
ТИП12	Самки	6	Ишемия 60 минут и реперфузия	–	

Методы моделирования

Применяемые методы – моделирование тепловой ишемии почки (ТИП) и реперфузионное повреждение почки при сохраненных обеих или одной почке. При разработке разных моделей длительность ТИП составила 45 или 60 минут. Для изучения эффективности инфузионных препаратов при развившейся патологии почек был выбран фумарат натрия, раствор для инфузий. Препарат вводили инфузионно в дозах 1 или 2 мл/кг за 1 день до проведения тепловой ишемии, в день проведения и в следующие 3 дня (всего 5 инъекций). Применялось удаление одной почки (нефрэктомия) экспериментальным животным в связи с необходимостью моделирования острого почечного повреждения максимально приближенного к клиническим проявлениям. Моделирование ТИП с последующей реперфузией было осуществлено у животных в экспериментальных группах. ТИП проводили через 2 недели после нефрэктомии (НЭ). По окончании эксперимента животные были подвергнуты плановой эвтаназии методом декапитации под легким наркозом диэтилового эфира.

Наблюдение за животными

Общеклиническое наблюдение за экспериментальными животными осуществляли в течение 14 суток после нефрэктомии и 21 сутки после ТИП. Оценку выживаемости животных осуществляли в течение 21 суток после моделирования ТИП. Проводили общий анализ крови, мочи, определение клинико-биохимических показателей в крови и моче, определение биомаркеров, гистологические исследования. Степень повреждения ткани была оценена полуколичественным методом с использованием шкалы EGPI острого кортикального некроза почки.

Статистический анализ был проведен с использованием статистической программы Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc.). Все процедуры с животными были одобрены биоэтической комиссией (протокол БЭК № 28 от 07.10.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка физиологических и биохимических показателей у крыс после нефрэктомии и тепловой ишемии

Моделирование нефрэктомии у крыс прошло успешно, без осложнений. На следующий день после операции у всех крыс и в течение последующих 14 дней наблюдения состояние шерстного покрова, окраска видимых слизистых, частота дыхания, ритм сердца, реакция на раздражители, тонус скелетных мышц, консистенция фекальных масс соответствовали норме. По данным клинического осмотра, у большинства крыс на следующий день после операции ТИП с реперфузией состояние шерстного покрова, окраска видимых слизистых, частота дыхания, ритм сердца, реакция на раздражители, тонус скелетных мышц, консистенция фекальных масс были в норме. На 3-и сутки после проведения ТИП регистрировали летальность по 1 животному в группах ТИП2, ТИП5 и ТИП6. В табл. 2 представлены основные показатели общего анализа мочи на 7-е сутки после манипуляций.

Как видим из представленных данных, набор массы тела у животных, подвергнутых НЭ и последующей ТИП в течение 45 минут, достоверно не отличался от такового у интактных особей. Наблюдалась небольшая положительная динамика в наборе веса у всех крыс. Увеличение длительности ТИП до 60 минут привело к достоверному снижению массы тела только у животных, которым вводили препарат в дозах 1 или 2,5 мл/кг на 7-е сутки после ТИП.

На 7-е сутки после ТИП 45 минут наблюдалось достоверное снижение креатинина по сравнению с интактными крысами. У животных, получавших терапию, соотношение белок/креатинин продолжало оставаться повышенным. На этом же сроке исследования после ТИП длительностью 60 минут было выявлено снижение только креатинина у крыс, которым вводили препарат в дозе 1 мл/кг. Остальные параметры не выходили за пределы нормы. Клиренс

Таблица 2

Результаты общего анализа мочи на 7-е сутки после нефрэктомии и тепловой ишемии

Results of general urine analysis on day 7 after nephrectomy and warm ischemia

	Масса тела	Диурез, мл/сут/кг	Белок, мг/дл	Креатинин, мг/дл	Бел/Кре
Интактные	217,4 ± 22,42	56,6 ± 33,0	23,6 ± 15,4	160,5 ± 76,8	0,139 ± 0,038
ТИП1 / НЭ + ТИП 45 мин	213,4 ± 7,35	93,7 ± 29,4	19,9 ± 9,2	87,2 ± 44,7	0,243 ± 0,126
ТИП3 / НЭ + ТИП 45 мин / ФН, 1 мл/кг	198,4 ± 15,77	71,0 ± 35,5	33,6 ± 19,2	121,2 ± 56,9	0,285 ± 0,170
ТИП5 / НЭ + ТИП 45 мин / ФН, 2,5 мл/кг	198,80 ± 16,43	106,9 ± 71,1	13,3 ± 12,4	93,4 ± 62,4	0,123 ± 0,044
ТИП2 / НЭ + ТИП 60 мин	193 ± 9,62	136,1 ± 62,9	24,3 ± 14,7	76,9 ± 64,2	0,446 ± 0,423
ТИП4 / НЭ + ТИП 60 мин / ФН, 1 мл/кг	186,2 ± 11,47	139,3 ± 95,1	23,1 ± 14,2	72,6 ± 36,6	0,353 ± 0,192
ТИП6 / НЭ + ТИП 60 мин / ФН, 2,5 мл/кг	1,81,6 ± 10,4	60,2 ± 25,9	28,5 ± 20,9	123,4 ± 74,8	0,220 ± 0,044

креатинина на всех сроках исследования не различался между группами.

Результаты биохимического анализа крови и определения уровней биомаркеров почечного повреждения представлены в табл. 3.

На 7-е сутки после ТИП 45 минут не наблюдалось никаких значимых изменений изучаемых показателей. Достоверное увеличение мочевины отмечалось у крыс, которым вводили препарат в обеих дозах. Причем у особей, которым вводили препарат в дозе 2,5 мл/кг, были более высокие значения показателя. Также у этой группы животных наблюдалось снижение уровня лактата по сравнению с интактными крысами. Выявленные изменения этого показателя находились в пределах физиологической нормы.

После ТИП 60 минут достоверное увеличение уровня мочевины и креатинина в крови было выявлено у крыс группы контроля патологии. Такие же повышенные значения концентрации мочевины в крови наблюдались у животных, получавших инфузионную терапию препаратом. Уровень лактата у крыс из всех опытных групп не различался.

Анализируя биомаркеры почечного повреждения, важно отметить, что на 7-е и 21-е сутки достоверных изменений Cys-C в крови и моче у крыс из всех экспериментальных групп не отмечалось.

На 3-и сутки после проведения ТИП длительностью 45 и 60 минут уровень липокалина-2 (NGAL) в крови достоверно повышался у животных из опытных групп по сравнению с интактными. Значение этого показателя отличалось в 9–22 раза. В моче концентрация NGAL после ТИП продолжительностью 45 минут была существенно выше, чем у интактных животных. Применение препарата в обеих использованных дозах позволило нормализовать данный показатель.

ТИП длительностью 60 минут привела к увеличению концентрации NGAL в моче в 2–3 раза у крыс из опытных групп по сравнению с интактными особями. Введение фуларата натрия в дозе 2,5 мл/кг позитивно влияло на снижение повышенного при пато-

логии показателя. Его уровень был достоверно ниже, чем в группе контроля патологии, хотя достоверно отличался и от интактных животных. На 7-е сутки после ТИП длительностью 45 минут в крови и моче никаких достоверных отличий между группами животных не наблюдалось.

На этом же сроке эксперимента после ТИП длительностью 60 минут достоверное повышение концентрации в моче по сравнению с интактными особями было выявлено у крыс из всех опытных групп. Повышение этого показателя прогрессировало и было достоверно выше в 4–6 раз, чем у интактных животных. Проводимая терапия не влияла на изменение концентрации NGAL в моче.

На 3-и и 7-е сутки после ТИП продолжительностью 45 минут в крови животных не наблюдалось никаких значимых изменений концентрации гематоксического белка моноцитов (MCP-1).

При удлинении времени ишемии до 60 минут на 3-и сутки в крови увеличивался уровень MCP-1 у животных группы контроля патологии. Терапия фуларатом натрия способствовала нормализации повышенного показателя. Причем препарат в более высокой дозе 2,5 мл/кг был эффективнее. Концентрация MCP-1 у крыс, которым вводили препарат, достоверно различалась.

В моче концентрация MCP-1 достоверно не различалась ни в одной из экспериментальных групп. Введение фуларата натрия в максимальной использованной дозе привело к статистически достоверному снижению показателя в моче в группах ТИП5 и ТИП6 по сравнению с контролем патологии. На 7-е сутки после ТИП концентрации MCP-1 в крови достоверно не различались ни в одной экспериментальной группе. В моче наблюдалось увеличение целевого показателя у крыс группы контроля патологии.

Таблица 3

Результаты биохимического анализа крови и биомаркеров почечного повреждения на 7-е сутки после нефрэктомии и тепловой ишемии

Results of biochemical blood analysis and kidney damage biomarkers on day 7 after nephrectomy and warm ischemia

	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Интактные	3,9 ± 0,5	65,4 ± 4,7	2,9 ± 0,4
ТИП1 / НЭ + ТИП 45 мин	6,2 ± 1,1	70,5 ± 2,7	2,7 ± 0,2
ТИП3 / НЭ + ТИП 45 мин / ФН, 1 мл/кг	6,7 ± 1,2	68,6 ± 3,3	2,7 ± 0,4
ТИП5 / НЭ + ТИП 45 мин / ФН, 2,5 мл/кг	9,3 ± 3,2	74,0 ± 13,0	2,1 ± 0,2
ТИП2 / НЭ + ТИП 60 мин	9,2 ± 5,0	92,3 ± 35,2	2,7 ± 0,3
ТИП4 / НЭ + ТИП 60 мин / ФН, 1 мл/кг	15,4 ± 14,5	78,1 ± 31,3	2,2 ± 0,3
ТИП6 / НЭ + ТИП 60 мин / ФН, 2,5 мл/кг	9,5 ± 4,4	63,2 ± 6,5	2,2 ± 0,2

Оценка физиологических и биохимических показателей у крыс после тепловой ишемии почки

В табл. 4 представлены основные показатели общего анализа мочи на 7-е сутки после манипуляций.

Как видим из представленных данных, на фоне проводимой терапии отмечалась полная нормализация показателей массы тела на 7-е сутки. На 3-и сутки после ТИП 45 минут у крыс из группы контроля патологии наблюдались полиурия, снижение плотности мочи, концентрации белка и креатинина. У крыс, которым вводили препарат в дозе 1 мл/кг, в моче отмечалась нормализация уровня белка и диуреза. Уровень креатинина был в пределах нормы. У животных, которым вводили препарат в дозе 2,5 мл/кг, практически все изучаемые показатели не отличались от интактных особей. Исключение составил уровень креатинина, который оставался повышенным.

На 7-е сутки после ТИП 45 минут повышенным был только диурез у животных из группы контроля патологии. У остальных крыс все показатели в моче были на уровне нормы. Увеличение длительности ТИП приводило к увеличению диуреза, рН и снижению уровня креатинина. У животных, которым была проведена терапия, повышено было только количество лейкоцитов. Анализ клиренса креатинина

не выявил никаких значимых изменений показателя у крыс из всех групп

Результаты биохимического анализа крови и определения уровней биомаркеров почечного повреждения представлены в табл. 5.

На 7-е сутки после ТИП 45 минут все изучаемые показатели были в пределах нормы. Небольшое снижение уровня лактата детектировали у всех крыс после ТИП 60 минут.

На 7-е сутки после проведения ТИП длительностью 60 минут у животных из всех опытных групп отмечалось достоверное повышение концентрации Cys-C как в крови, так и в моче. Увеличение значения данного показателя было в 4–5 раз выше, чем у интактных крыс. Терапия препаратом в дозе 2,5 мл/кг позитивно повлияла на уровень изучаемого показателя. Его значение достоверно не отличалось от такового у интактных особей. В моче уровень Cys-C во всех группах животных не различался между собой.

На 3-и сутки у всех животных из опытных групп после проведения ТИП длительностью 45 и 60 минут наблюдалось достоверное повышение концентрации NGAL в крови. По сравнению с интактными крысами этот показатель был повышен в 50–90 раз. В моче уровень NGAL не различался между группами. На 7-е и 21-е сутки уровень NGAL у животных из всех групп не различался, как в крови, так и в моче.

Таблица 4

Результаты общего анализа мочи на 7-е сутки после тепловой ишемии

Results of general urine analysis on day 7 after warm ischemia

	Масса тела	Диурез, мл/сут/кг	Белок, мг/дл	Креатинин, мг/дл	Бел/Кре
Интактные	210,4 ± 18,46	43,6 ± 20,3	22,7 ± 9,4	153,2 ± 64,7	0,149 ± 0,014
ТИП11 / 45 мин	164,8 ± 16,2	120,7 ± 44,7	14,7 ± 5,9	74,9 ± 24	0,207 ± 0,114
ТИП7 / ТИП 45 мин / ФН, 1 мл/кг	186,9 ± 10,93	82 ± 22,5	10,0 ± 6,1	87,5 ± 26,4	0,106 ± 0,038
ТИП9 / ТИП 45 мин / 60 мин / ФН, 1 мл/кг	184,6 ± 15,96	104,4 ± 67,4	18,1 ± 20,7	101,2 ± 104,0	0,162 ± 0,055
ТИП12 / 60 мин	161,1 ± 9,91	136,1 ± 62,9	22,7 ± 9,4	73,0 ± 23,3	0,244 ± 0,091
ТИП8 / ТИП 60 мин / ФН, 2,5 мл/кг	184,9 ± 16,49	139,3 ± 95,1	18,6 ± 11,1	163,8 ± 114,2	0,211 ± 0,132
ТИП10 / ТИП 45 мин / ФН, 2,5 мл/кг	187,2,6 ± 9,99	60,2 ± 25,9	37,2 ± 29,3	148 ± 53,9	0,185 ± 0,049

Таблица 5

Результаты биохимического анализа крови и биомаркеров почечного повреждения на 7-е сутки после тепловой ишемии

Results of biochemical blood analysis and kidney damage biomarkers on day 7 after warm ischemia

	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Интактные	4,3 ± 0,3	65,5 ± 1,9	3,3 ± 0,5
ТИП11 / контроль патологии 45 мин	4,5 ± 0,9	63,4 ± 2,0	2,5 ± 0,3
ТИП7 / ТИП 45 мин / ФН, 1 мл/кг	4,9 ± 0,6	64,8 ± 1,1	2,6 ± 0,2
ТИП9 / ТИП 45 мин / 60 мин / ФН, 1 мл/кг	5,6 ± 0,9	64,0 ± 3,2	2,5 ± 0,5
ТИП12 / контроль патологии 60 мин	23,6 ± 24,1	65,5 ± 1,9	2,4 ± 0,4
ТИП8 / ТИП 60 мин / ФН, 2,5 мл/кг	4,7 ± 0,8	61,1 ± 4,0	2,6 ± 0,3
ТИП10 / ТИП 45 мин / ФН, 2,5 мл/кг	7,7 ± 2,3	75,1 ± 12,9	2,2 ± 0,2

На 3-и сутки после ТИП наблюдалось достоверное снижение концентрационного индекса (КИ) NGAL у всех опытных животных по сравнению с интактными особями кроме контроля патологии ТИП11 и группы животных, которым вводили препарат в дозе 2,5 мл/кг. На более поздних сроках не выявлено никаких отличий между группами.

На 7-е сутки после ТИП в течение 45 минут концентрация МСР-1 в крови и в моче была повышена у животных из групп контроля патологии и у животных, которым вводили препарат в дозе 1 мл/кг. У крыс, получавших фумарат натрия в дозе 2,5 мл/кг, изучаемый показатель был на уровне нормальных значений. Похожая картина наблюдалась при ТИП длительностью 60 минут. Терапия препаратом в дозе 2,5 мл/кг привела к снижению концентрации МСР-1 только в крови, в моче этот показатель оставался патологически высоким.

При расчете концентрационного индекса (КИ) МСР-1 у крыс после ТИП были выявлены достоверные различия на 7-е сутки только у животных, которым вводили препарат в дозе 1 мл/кг, после проведения ТИП длительностью 45 минут наблюдалось небольшое, но достоверное повышение индекса по сравнению с интактными особями. Терапия в дозе 2,5 мл/кг была эффективнее и достоверно снижала этот показатель. Увеличение длительности ТИП до 60 минут привело к достоверному повышению индекса у животных, которым вводили препарат в обеих изученных дозах по сравнению с интактными крысами.

ТИП в течение 45 или 60 минут не повлияла на концентрацию преобразователя сигнала и активатора транскрипции Stat3 в крови и моче животных в течение всего эксперимента. Значение этого показателя во всех группах статистически достоверно не различалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной работы на крысах Wistar были разработаны экспериментальные модели ТИП и реперфузионного повреждения единственной почки. У части крыс была проведена правосторонняя нефрэктомия с последующей тепловой ишемией почки длительностью 45 или 60 минут. У другой части животных проводилась только тепловая ишемия почки такой же продолжительностью без нефрэктомии.

На моделях НЭ и ТИП различной продолжительности (45 и 60 минут), а также на моделях только ТИП (45 и 60 минут) были изучены биомаркеры поражения органа и оценена эффективность терапии препаратом фумарат натрия, 15% раствор для инъекций, в дозах 1 и 2,5 мл/кг.

Анализ полученных данных демонстрирует, что применение фумарата натрия после нефрэктомии и тепловой ишемии оказывает положительное влияние

на функциональное состояние почек у экспериментальных животных. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается при использовании дозы 2,5 мл/кг. Это подтверждается следующими показателями: более низкий уровень белка в моче ($13,3 \pm 12,4$ мг/дл) по сравнению с группой без применения фумарата натрия ($19,9 \pm 9,2$ мг/дл), а также более благоприятное соотношение белок/креатинин ($0,123 \pm 0,044$ против $0,243 \pm 0,126$ в группе без ФН).

При этом показатели мочевины и креатинина в сыворотке крови в группе с применением фумарата натрия в дозе 2,5 мл/кг ($9,3 \pm 3,2$ и $74,0 \pm 13,0$ ммоль/л соответственно) демонстрируют меньшую степень нарушения азотовыделительной функции почек по сравнению с группами, получавшими меньшую дозу или не получавшими фумарат натрия вообще.

Дополнительно следует отметить, что уровень лактата в крови во всех группах с применением фумарата натрия остается в пределах нормальных значений ($2,1$ – $2,7$ ммоль/л), что указывает на сохранение адекватного энергетического обмена. Таким образом, на основании комплексного анализа биохимических показателей можно заключить, что доза 2,5 мл/кг фумарата натрия является оптимальной для коррекции почечной дисфункции после нефрэктомии и тепловой ишемии, обеспечивая наилучшее соотношение между снижением протеинурии и сохранением почечной функции.

Анализ полученных данных демонстрирует, что применение фумарата натрия после тепловой ишемии оказывает положительное влияние на функциональное состояние почек у экспериментальных животных. Наиболее выраженный терапевтический эффект после ишемии наблюдается при использовании дозы 1 мл/кг. Это подтверждается следующими показателями: минимальным уровнем протеинурии ($10,0 \pm 6,1$ мг/дл) в группе с данной дозировкой по сравнению с другими экспериментальными группами, а также наиболее благоприятным соотношением белок/креатинин ($0,106 \pm 0,038$), что приближается к показателям интактной группы ($0,149 \pm 0,014$).

При этом показатели мочевины и креатинина в сыворотке крови в группе с применением фумарата натрия в дозе 1 мл/кг ($4,9 \pm 0,6$ и $64,8 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно) демонстрируют наименьшую степень нарушения азотовыделительной функции почек по сравнению с группами, получавшими другую дозу или не получавшими фумарат натрия вообще.

Дополнительно следует отметить, что уровень лактата в крови во всех группах с применением фумарата натрия остается в пределах нормальных значений ($2,2$ – $2,6$ ммоль/л), что указывает на сохранение адекватного энергетического обмена. Таким образом, на основании комплексного анализа клинических и биохимических показателей можно заключить, что доза 1 мл/кг фумарата натрия является оптимальной

для коррекции почечной дисфункции после тепловой ишемии, обеспечивая наилучшее соотношение между снижением протеинурии и сохранением почечной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценку эффективности применения препарата «Фумарат натрия, раствор для инфузий», проводили на вышеописанных экспериментальных моделях ТИП и реперфузионного повреждения почки. Применение фумарата натрия демонстрирует выраженную терапевтическую эффективность при коррекции почечной дисфункции у экспериментальных животных после нефрэктомии и тепловой ишемии.

При этом наблюдается дозозависимый эффект препарата: после нефрэктомии и тепловой ишемии оптимальная доза составляет 2,5 мл/кг, что подтверждается снижением уровня протеинурии до $13,3 \pm 12,4$ мг/дл и более благоприятным соотношением белок/креатинин ($0,123 \pm 0,044$), а также более низкими показателями мочевины и креатинина в сыворотке крови ($9,3 \pm 3,2$ и $74,0 \pm 13,0$ ммоль/л соответственно) по сравнению с контрольной группой.

После тепловой ишемии без нефрэктомии наиболее эффективной оказалась доза 1 мл/кг, обеспечивающая минимальный уровень протеинурии ($10,0 \pm 6,1$ мг/дл) и наиболее близкое к показателям интактной группы соотношение белок/креатинин ($0,106 \pm 0,038$). При этом показатели мочевины и креатинина составили $4,9 \pm 0,6$ и $64,8 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно. Важным показателем эффективности терапии является нормализованный уровень лактата в крови ($2,1\text{--}2,7$ ммоль/л), свидетельствующий о сохранении адекватного энергетического обмена.

Таким образом, фумарат натрия оказывает значимое нефропротективное действие, причем оптимальная дозировка зависит от характера повреждения: 2,5 мл/кг при комбинации нефрэктомии и ишемии

и 1 мл/кг при изолированной тепловой ишемии, что подтверждается комплексными биохимическими показателями функционального состояния почек.

Статья выполнена в рамках государственного задания при поддержке Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга «Высокотехнологичная медицинская помощь, не включенная в базу обязательного медицинского страхования» 2024–2025 гг.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Plotnikov EY, Kazachenko AV, Vyssokikh MY, Vasileva AK, Tsvirkun DV, Isaev NK et al. The role of mitochondria in oxidative and nitrosative stress during ischemia/reperfusion in the rat kidney. *Kidney Int.* 2007; 72 (12): 1493–1502.
2. Goncharov RG, Rogov KA, Temnov AA, Novoselov VI, Sharapov MG. Protective role of exogenous recombinant peroxiredoxin 6 under ischemia-reperfusion injury of kidney. *Cell Tissue Res.* 2019; 378 (2): 319–332.
3. Grond J, van Goor H, Erkelens DW, Elema JD. Glomerular sclerosis in Wistar rats: analysis of its variable occurrence after unilateral nephrectomy. *Br J Exp Pathol.* 1986 Aug; 67 (4): 473–479.
4. Akinrinde AS, Oduwole O, Akinrinmade FJ, Bolaji-Alabi FB. Nephroprotective effect of methanol extract of *Moringa oleifera* leaves on acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *Afr Health Sci.* 2020 Sep; 20 (3): 1382–1396.
5. Khalid U et al. Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat: the EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment. *J Histol Histopathol.* 2016; 3 (1): 1.

*Статья поступила в редакцию 21.01.2025 г.
The article was submitted to the journal on 21.01.2025*



ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ ВИКТОРА ИВАНОВИЧА СЕВАСТЬЯНОВА

28 августа отметил 80-летний юбилей доктор биологических наук, профессор Виктор Иванович Севастьянов – ведущий специалист в области разработки биоматериалов для искусственных органов, тканевой и регенеративной медицины, систем доставки лекарственных веществ, материалов и изделий медицинского назначения.

В 1969 г. Виктор Иванович окончил медико-биологический факультет 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова по специальности «биофизика». Свой научный путь Виктор Иванович начал в 1970 г. в Институте химической физики АН СССР, где в 1973 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «физическая химия».

С 1978 г. и по настоящее время В.И. Севастьянов работает в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. В 1985 г. В.И. Севастьянов защитил докторскую диссертацию «Гемосовместимость

полимерных материалов и первичные стадии их взаимодействия с кровью», впервые предложил и обосновал принципиально новый подход к исследованию процессов, протекающих на границе раздела твердое тело/кровь, основанный на комплексном анализе механизма первичных стадий взаимодействия чужеродной поверхности с биологическими средами на белковом и клеточном уровнях. Под руководством В.И. Севастьянова разработаны методы оценки гемосовместимых свойств изделий при контакте с кровью, рекомендуемые национальным стандартом ГОСТ Р ИСО 10 993 «Оценка биологического действия медицинских изделий». В.И. Севастьянов организовал разработку, производство и внедрение в клиническую практику первых в России биополимерных имплантатов для заместительной и регенеративной медицины. Особое внимание в своей профессиональной деятельности В.И. Севастьянов уделяет разработке тканеинженерных конструкций жизненно важных органов.

В.И. Севастьянов является автором более 400 научных публикаций в российских и зарубежных журналах, 25 монографий и глав книг, а также имеет более 70 авторских свидетельств и патентов на изобретение; под его руководством защищено 36 кандидатских и 7 докторских диссертаций. В 1992 г. Виктор Иванович получил звание профессора по специальности «биофизика». В 2009 г. В.И. Севастьянову присвоено звание заслуженного деятеля науки РФ. Многолетняя плодотворная научная деятельность В.И. Севастьянова отмечена государственными, ведомственными и общественными наградами: юбилейные медали «В память 850-летия Москвы» (1997 г.) и «300 лет Российской академии наук» (2024 г.); почетные грамоты Минздрава России (2009, 2015 гг.); благодарности Комитета по образованию и науки и Комитета по охране здоровья Государственной Думы РФ (2019, 2024 гг.). За многолетнюю плодотворную научную работу в области трансплантологии и искусственных органов награжден медалью «Академик В.И. Шумаков» (2014 г.). Является почетным профессором НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (2015 г.).

В.И. Севастьянов ведет активную общественную деятельность, член редколлегии ряда научных отечественных и международных журналов («Вестник трансплантологии и искусственных органов», «Перспективные материалы», «Регенерация органов и тканей» и др.).

Коллектив ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» вместе с главным редактором академиком РАН С.В. Готье сердечно поздравляют Виктора Ивановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, успехов в профессиональной деятельности и творческого долголетия!

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. (<https://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 <https://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 (https://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*. М.: 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]. М., 2009, 84.
7. *Ресурс в сети Internet*
Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <https://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 <https://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 (https://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 2.09.25.

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

<https://www.triada.tver.ru>

Заказ ____