

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2025. Том XXVII. № 4

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

Главный редактор – С.В. Готье

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

Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко

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

Ответственный секретарь – Е.А. Стаханова

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

Заведующая редакцией – Н.Ш. Бегмуродова

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

С.И. Исмаилов (Ташкент, Республика Узбекистан) –
д. м. н., профессор

А.В. Колсанов (Самара, Россия) – член-корреспондент
РАН, д. м. н., профессор

Б.Н. Котив (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор

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

Е.Н. Паровичникова (Москва, Россия) –
член-корреспондент РАН, 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

В.И. Стародубов (Москва, Россия) – академик РАН,
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

В.П. Чехонин (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н.,
профессор

К.В. Шаталов (Москва, Россия) – 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. № 4

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

Editor-in-Chief – S.V. Gautier

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

Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko

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

Scientific Editor – E.A. Stakhanova

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

Managing Editor – N.Sh. Begmurodova

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

S.I. Ismailov (Tashkent, Uzbekistan) – MD, PhD,
professor

A.V. Kolsanov (Samara, Russia) – MD, PhD,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

B.N. Kotiv (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor

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

E.N. Parovichnikova (Moscow, Russia) – MD, PhD,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

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

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

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

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

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

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

K.V. Shatalov (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

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

- Ю.Б. Басок** (Москва, Россия) – д. б. н.
(редактор раздела «Регенеративная медицина и клеточные технологии»)
- В.К. Богданов** (Москва, Россия) – к. м. н. (редактор раздела «Экспериментальные исследования»)
- С.А. Борзенко** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
- А.В. Ватазин** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
- Д.А. Великий** (Москва, Россия) – д. м. н.
- Ш.Р. Галеев** (Москва, Россия) – д. м. н.
- Н.В. Грудинин** (Москва, Россия) – к. м. н.
- Zh. Guo** (Гуанчжоу, Гуандун, Китай) – д. м. н.
- В.М. Захаревич** (Москва, Россия) – д. м. н.
- О.Н. Котенко** (Москва, Россия) – д. м. н.
- М. Malagò** (Эр-Рияд, Королевство Саудовская Аравия) – д. м. н., профессор
- П.И. Макаревич** (Москва, Россия) – д. м. н.
- 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»)
- А.Р. Монахов** (Москва, Россия) – к. м. н.
- И.В. Пашков** (Москва, Россия) – к. м. н.
- Я.Л. Поз** (Москва, Россия) – к. м. н. (редактор раздела «Заместительная почечная терапия»)
- Т.А. Халилулин** (Москва, Россия) – д. м. н.
- С.М. Хомяков** (Москва, Россия) – к. м. н.
- О.М. Цирульникова** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор (редактор раздела «Клиническая трансплантология»)
- Н.В. Чеботарева** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
- М.Ю. Шагидулин** (Москва, Россия) – д. м. н.
- А.О. Шевченко** (Москва, Россия) – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (редактор раздела «Трансплантация сердца и вспомогательное кровообращение»)
- А.Е. Щерба** (Минск, Республика Беларусь) – д. м. н., профессор

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

- Yu.B. Basok** (Moscow, Russia) – PhD
(editor of the section «Regenerative medicine and cellular technology»)
- V.K. Bogdanov** (Moscow, Russia) – MD, PhD
(editor of the section «Experimental research»)
- C.A. Borzenok** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
- A.V. Vatazin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
- D.A. Velikiy** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- Sh.R. Galeev** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- N.V. Grudinin** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- Zh. Guo** (Guangzhou, Guangdong, China) – MD, PhD
- V.M. Zakharevich** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- O.N. Kotenko** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- M. Malagò** (Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia) – MD, PhD, professor
- P.I. Makarevich** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- 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»)
- A.R. Monakhov** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- I.V. Pashkov** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- I.L. Poz** (Moscow, Russia), MD, PhD
(editor of the section «Renal replacement therapy»)
- 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»)
- N.V. Chebotareva** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
- M.Yu. Shagidulin** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- A.O. Shevchenko** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences
(editor of the section «Heart transplantation and assisted circulation»)
- A.E. Shcherba** (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor

«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

Векторы научного поиска и прорывные технологии в области трансплантологии обсуждали на заседании президиума РАН

С.В. Готье

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Комбинированная машинная перфузия и безышемическая имплантация печени от доноров высокого риска: первый опыт применения в России

М.А. Болдырев, А.Р. Монахов, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, С.И. Зубенко, В.Р. Салимов, Д.М. Бондаренко, Н.П. Можейко, Н.М. Юсуф, М.Г. Минина, О.М. Цирульников, С.В. Готье

Рациональный выбор поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени

О.А. Герасимова, Н.В. Марченко, И.И. Тилеубергенов, В.Н. Жуйков

Влияние вида диализной терапии перед трансплантацией почки на первые два года посттрансплантационного периода

В.А. Бердинский, Е.С. Иванова, В.Е. Виноградов, Н.Ф. Фролова, О.Н. Котенко, Л.Ю. Артюхина, И.В. Дмитриев, П.А. Дроздов

Клинический случай успешного эндоскопического лечения синдрома Суайра–Джеймса–Маклеода

М.Т. Беков, И.В. Паиков, Е.Ф. Шигаев, К.С. Смирнов, Р.А. Латыпов, Д.О. Олешкевич

Риск утраты трансплантата: однофакторный и многофакторный анализ при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями

М.Г. Минина, Д.А. Банкеев, А.Б. Зулкарнаев, В.С. Богданов, Э.А. Тенчурина, В.М. Севостьянов

Клиническое течение эректильной дисфункции и репродуктивное здоровье у пациентов после трансплантации почки

С.С. Кариев, Ф.Р. Насыров, Ш.Ш. Шавахабов, С.Х. Ибрагимов, З.Т. Маткаримов, Э.Р. Ибадов

Педиатрическая трансплантация печени в Узбекистане: первый клинический случай и анализ результатов

К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, М.М. Насыров, А.Р. Монахов, П.М. Гаджиева, С.А. Масютин

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Неотложная имплантация левожелудочкового обхода у детей с дооперационной краткосрочной механической поддержкой кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации

В.Н. Попцов, Д.В. Рябцев, Е.А. Спирина, А.А. Кузнецова, В.В. Колядина, А.Ч. Чартаев, А.С. Епремян, А.К. Солодовникова, А.С. Игнаткина, Я.С. Карина

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 Frontiers of transplantation science and breakthrough innovations: discussion at the Presidium of the Russian Academy of Sciences
S.V. Gautier

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

- 8 Combined machine perfusion and ischemia-free implantation of livers from high-risk donors: first experience in Russia
M.A. Boldyrev, A.R. Monakhov, N.V. Grudinin, V.K. Bogdanov, S.I. Zubenko, V.R. Salimov, D.M. Bondarenko, N.P. Mozheiko, N.M. Yusuf, M.G. Minina, O.M. Tsurulnikova, S.V. Gautier
- 24 Optimizing maintenance immunosuppressive therapy after liver transplantation
O.A. Gerasimova, N.V. Marchenko, I.I. Tileubergenov, V.N. Zhuykov
- 31 Effect of pre-transplant dialysis modality on outcomes in the first two years after kidney transplantation
V.A. Berdinsky, E.S. Ivanova, V.E. Vinogradov, N.F. Frolova, O.N. Kotenko, L.Yu. Artyukhina, I.V. Dmitriev, P.A. Drozdov
- 41 Successful endoscopic management of Swyer–James–MacLeod syndrome: a case report
M.T. Bekov, I.V. Pashkov, E.F. Shigaev, K.S. Smirnov, R.A. Latypov, D.O. Oleshkevich
- 48 Risk of graft loss: single-factor and multifactor analysis in kidney transplantation from expanded criteria donors
M.G. Minina, D.A. Bankeev, A.B. Zulkarnaev, V.S. Bogdanov, E.A. Tenchurina, V.M. Sevostyanov
- 57 Impact of kidney transplantation on erectile function and reproductive health in men with chronic kidney disease
S.S. Kariev, F.R. Nasyrov, Sh.Sh. Shavakhobov, S.Kh. Ibragimov, Z.T. Matkarimov, E.R. Ibadov
- 67 Pediatric liver transplantation in Uzbekistan: first clinical case and outcome analysis
K.O. Semash, T.A. Dzhanbekov, M.M. Nasyrov, A.R. Monakhov, P.M. Gadzhieva, S.A. Masyutin

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

- 74 Urgent LVAD implantation in children on peripheral VA-ECMO support
V.N. Poptsov, D.V. Ryabtsev, E.A. Spirina, A.A. Kuznetsova, V.V. Kolyadina, A.Ch. Chartaev, A.S. Epreмян, A.K. Solodovnikova, A.S. Ignatkina, Ya.S. Karina

Оценка эффективности новой полипропиленовой мембраны для мембранной оксигенации крови
В.К. Богданов, Ц. Лян, Ч. Лонг, Д.М. Бондаренко, В.А. Еленкин, А.П. Кулешов, Н.В. Васильев, Н.В. Грудинин

Клинический случай тотального эндопротезирования тазобедренного сустава пациенту с трансплантированным сердцем и высокой коморбидностью
В.Ю. Мурyleв, П.М. Елизаров, П.А. Дроздов, Г.А. Куковенко, М.П. Елизаров, А.В. Музыченков, Г.С. Михайляни, С.С. Алексеев, А.И. Руднев, К.Г. Яковлев, Д.О. Голубкин

Развитие гибридных моделирующих комплексов с учетом результатов математического моделирования и оптимизации систем вспомогательного кровообращения
А.И. Сырбу, А.О. Шевченко, Н.В. Грудинин, А.С. Бучнев

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Мезенхимальные стромальные клетки при хронических фиброзирующих заболеваниях печени: роль в патогенезе и при терапевтическом применении
Н.А. Онищенко, М.Ю. Шагидулин, А.А. Ванюкова, А.В. Кузьмина, А.О. Никольская, Е.А. Волкова, А.И. Костышева, И.А. Лычагин, К.А. Казанцева, М.Р. Ибрагимова, А.М. Григорьев, А.С. Пономарева, Ю.Б. Басок

Исследование механических и структурных свойств шелковых скаффолдов для тканевой инженерии и реконструктивной хирургии
Е.И. Подболотова, А.Р. Папшутин, Н.В. Грудинин, Е.А. Волкова, О.И. Агапова, А.Е. Ефимов, И.И. Агапов

ТРАНСПЛАНТОМИКА

Перспективные подходы к преодолению иммунологических и физиологических барьеров в трансплантологии. Ксенотрансплантация
Д.А. Великий, Ю.Б. Басок, Н.В. Грудинин, О.Е. Гичкун, А.П. Трашков, А.В. Варлачев, О.П. Шевченко

Связь развития посттрансплантационных осложнений с носительством полиморфного локуса rs1800469 гена *TGFB1* у детей — реципиентов печени
Р.М. Курабекова, О.Е. Гичкун, О.М. Цирульникова, И.Е. Пашкова, М.С. Власов, С.В. Мещеряков, О.П. Шевченко, С.В. Готье

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

Трансплантация почек, полученных от доноров с расширенными критериями. Первое в РФ когортное многоцентровое исследование
Д.А. Банкеев, А.Б. Зулкарнаев, М.Г. Минина, В.С. Богданов, Э.А. Тенчурина, В.М. Севостьянов

87 Evaluation of the effectiveness of novel polypropylene membranes for extracorporeal membrane oxygenation
V.K. Bogdanov, Ts. Liang, Ch. Long, D.M. Bondarenko, V.A. Elenkin, A.P. Kuleshov, N.V. Vasiliev, N.V. Grudinin

95 Total hip replacement in a heart transplant recipient with multiple comorbidities: a case report
V.Yu. Murylev, P.M. Elizarov, P.A. Drozdov, G.A. Kukovenko, M.P. Elizarov, A.V. Muzychenkov, G.S. Michailiyants, S.S. Alekseev, A.I. Rudnev, K.G. Yakovlev, D.O. Golubkin

103 Hybrid hemodynamic modeling for optimization of mechanical circulatory support systems
A.I. Syrbu, A.O. Shevchenko, N.V. Grudinin, A.S. Buchnev

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

110 Pathogenic and therapeutic roles of mesenchymal stem cells in liver fibrosis
N.A. Onishchenko, M.Yu. Shagidulin, A.A. Vaniukova, A.V. Kuzmina, A.O. Nikolskaya, E.A. Volkova, A.I. Kostysheva, I.A. Lychagin, K.A. Kazantseva, M.R. Ibragimova, A.M. Grigoriev, A.S. Ponomareva, Yu.B. Basok

125 Silk-based scaffolds for tissue engineering and reconstructive surgery: mechanical and structural properties
E.I. Podbolotova, A.R. Pashutin, N.V. Grudinin, E.A. Volkova, O.I. Agapova, A.E. Efimov, I.I. Agapov

TRANSPLANTOMICS

133 Advances in overcoming immunological and physiological barriers in xenotransplantation
D.A. Velikiy, Yu.B. Basok, N.V. Grudinin, O.E. Gichkun, A.P. Trashkov, A.V. Varlachev, O.P. Shevchenko

138 Association between *TGFB1* rs1800469 polymorphism and post-transplant complications in pediatric liver recipients
R.M. Kourabekova, O.E. Gichkun, O.M. Tsurulnikova, I.E. Pashkova, M.S. Vlasov, S.V. Meshcheryakov, O.P. Shevchenko, S.V. Gautier

ORGAN DONATION

146 Kidney transplantation from expanded criteria donors. The first multicenter cohort study in the Russian Federation
D.A. Bankeev, A.B. Zulkarnaev, M.G. Minina, V.S. Bogdanov, E.A. Tenchurina, V.M. Sevostyanov

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Дислипидемия и стратегии медикаментозной гиполипидемической терапии у пациентов, получающих заместительную почечную терапию: обзор литературы

А.В. Самбуров, Н.А. Хайбулина, Т.Л. Кулик, Ш.Р. Галеев

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование эффективности протоколов прекондиционирования трансплантата легких при донорстве после остановки эффективного кровообращения на экспериментальной модели кроликов

И.В. Пашков, Я.С. Якунин, К.С. Смирнов, В.К. Богданов, Н.П. Можейко, Л.А. Кирсанова, М.В. Ольховская, Н.В. Грудинин

СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Паттерны кальцификации биологических протезов клапанов сердца: кластеризация графических данных

Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, А.Е. Костюнин, А.А. Хромов, А.Н. Стасев, Т.Н. Акентьева, М.П. Фокеева, О.Л. Барбараш, Т.В. Глушкова

Случай успешной коррекции тотальной недостаточности трикуспидального клапана и клапана легочной артерии с использованием гомографтов у пациентки после ранее выполненной радикальной коррекции двойного отхождения сосудов от правого желудочка

К.В. Шаталов, И.В. АрнаUTOVA, С.В. Пацера, К.М. Джиджихия, Р.Р. Ахтямов, В.А. Болсуновский, Д.В. Зотов, Ю.В. Гусарова

ИТОГИ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ VII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ»

ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

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

Перечень материалов, опубликованных в 2025 году в журнале «Вестник трансплантологии и искусственных органов»

RENAL REPLACEMENT THERAPY

158 Dyslipidemia and lipid-lowering therapy in patients on renal replacement therapy: A literature review
A.V. Samburov, N.A. Khaibulina, T.L. Kulik, Sh.R. Galeev

EXPERIMENTAL RESEARCH

173 Comparative study of lung preconditioning protocols in donors after circulatory arrest: an experimental rabbit model
I.V. Pashkov, Ya.S. Yakunin, K.S. Smirnov, V.K. Bogdanov, N.P. Mozheiko, L.A. Kirsanova, M.V. Olkhovskaya, N.V. Grudinin

RELATED DISCIPLINES

183 Image-based clustering analysis of calcification patterns in bioprosthetic heart valves
E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, A.E. Kostyunin, A.A. Khromov, A.N. Stasev, T.N. Akentyeva, M.P. Fokeeva, O.L. Barbarash, T.V. Glushkova

196 Successful reoperation using homografts for tricuspid and pulmonary valve regurgitation after radical double outlet right ventricle correction
K.V. Shatalov, I.V. Arnautova, S.V. Patsera, K.M. Dzhidzhikhiya, R.R. Akhtiamov, V.A. Bolsunovskii, D.V. Zotov, Yu.V. Gusarova

201 HIGHLIGHTS FROM THE POSTER SESSION OF THE 7TH RUSSIAN NATIONAL CONGRESS ON ORGAN TRANSPLANTATION AND DONATION – FEATURING INTERNATIONAL PARTICIPANTS

ИНФОРМАЦИЯ

230 Instructions to authors

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

236 List of articles, published in 2025 in «Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs»

ВЕКТОРЫ НАУЧНОГО ПОИСКА И ПРОРЫВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ ОБСУЖДАЛИ НА ЗАСЕДАНИИ ПРЕЗИДИУМА РАН

FRONTIERS OF TRANSPLANTATION SCIENCE AND BREAKTHROUGH INNOVATIONS: DISCUSSION AT THE PRESIDUM OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

Глубокоуважаемые коллеги!

30 сентября 2025 года состоялось заседание президиума Российской академии наук, основной темой которого стало обсуждение развития трансплантологии и донорства органов в Российской Федерации. Со вступительным словом на секции «Трансплантация солидных органов: векторы научного поиска, прорывные технологии, перспективы развития» выступил вице-президент РАН академик РАН Михаил Александрович Пирадов.

В докладе «Трансплантация солидных органов: разработка, научное обоснование и реализация в практике здравоохранения» был представлен анализ новейших направлений, уже доказавших свою эффективность. В их числе разработка и внедрение в клиническую практику новых методов малоинвазивной диагностики и прогноза осложнений, а также персонализации иммуносупрессивной терапии, основанных на молекулярно-генетических, эпигенетических и клинических критериях, позволяющих улучшить индивидуальный прогноз у реципиентов сердца, легкого, почки, печени.

В последние годы успехи, достигнутые в использовании специфических протеомных биомаркеров, дополнены изучением транскриптомных биомаркеров, среди которых выделяют особую группу малых некодирующих молекул микроРНК, принимающих участие в регуляции экспрессии генов.

В Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова разработаны диагностические и прогностические панели микроРНК, высокоэффективные при развитии отторжения,



Dear colleagues,

On September 30, 2025, the Presidium of the Russian Academy of Sciences (RAS) convened a meeting dedicated to transplant medicine and organ donation in the Russian Federation. The keynote speech was delivered by RAS Vice President and Fellow Prof. Mikhail Piradov, at the section titled «Solid Organ Transplantation: Frontiers of Transplantation Science, Breakthrough Innovations, and Future Outlook».

A report titled «Solid Organ Transplantation: Development, Scientific Rationale, and Implementation in Healthcare Practice» presented an analysis of latest, evidence-based advances in the field. These include development and clinical adoption of new minimally invasive methods for diagnosing and predicting complications, as well as introduction of personalized immunosuppressive strategies grounded in molecular, genetic, epigenetic, and clinical data. These approaches enhance individualized prognostic accuracy for recipients of heart, lung, kidney, and liver transplants.

In recent years, successes achieved in the use of specific proteomic biomarkers have been complemented by studies on transcriptomic biomarkers, particularly small non-coding miRNAs that play key roles in regulating gene expression.

The Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs has developed diagnostic and prognostic miRNA panels that are highly effective in detecting graft rejection, fibrosis, and infectious complications in heart and lung transplant recipients. A comprehensive assessment combining transcriptomic (miRNA) and proteomic (e.g., galectin-3, ST2, etc.) biomarkers significantly improves the diagnostic

фиброза и инфекционных осложнений у реципиентов сердца, легких. Комплексный анализ транскриптомных (микроРНК) и протеомных (галектин-3, ST2 и др.) биомаркеров значительно повышает диагностическую эффективность отдельных тестов при патологии трансплантата.

Выполнение молекулярно-генетических и иммунологических исследований биомаркеров позволяет не только диагностировать отторжение, фиброз трансплантированных почки, печени, сердца, легкого на ранних стадиях и провести коррекцию иммуносупрессивной терапии, но и улучшить понимание фундаментальных основ иммунной толерантности, иммуносупрессии, тонких механизмов взаимоотношения трансплантата с организмом реципиента.

На заседании Президиума РАН с докладами также выступили академик РАН М.Ш. Хубутия: «Исторические аспекты развития трансплантации органов»; член-корреспондент РАН А.О. Шевченко: «Активное долголетие реципиентов сердца»; академик РАН А.В. Шабунин и профессор РАН М.Г. Минина: «Инновационные технологии повышения эффективности донорства органов».

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



accuracy of individual tests used to detect transplant-related pathologies.

Molecular genetic and immunological studies of biomarkers make it possible not only to diagnose rejection and fibrosis of transplanted kidneys, livers, hearts, and lungs at early stages and to adjust immunosuppressive therapy accordingly, but also to deepen our understanding of the fundamental principles of immune tolerance, immunosuppression, and the intricate interactions between the transplant and the recipient's body.

During the meeting of the Presidium of RAS, reports were also presented by RAS fellows Prof. Mogeli Khubutia («Historical Aspects of the Development of Organ Transplantation»), Prof. Alexey Shevchenko («Active Longevity of Heart Recipients»), and Prof. Alexey Shabunin together with Prof. Marina Minina («Innovative Technologies for Enhancing the Effectiveness of Organ Donation»).

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-8-23

КОМБИНИРОВАННАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ И БЕЗЫШЕМИЧЕСКАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ ВЫСОКОГО РИСКА: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ

М.А. Болдырев¹, А.Р. Монахов^{1, 2}, Н.В. Грудинин¹, В.К. Богданов¹, С.И. Зубенко¹, В.Р. Салимов¹, Д.М. Бондаренко¹, Н.П. Можейко¹, Н.М. Юсуф¹, М.Г. Минина^{1, 3}, О.М. Цирульникова^{1, 2}, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель: оценить эффективность и безопасность сочетания комбинированной последовательной гипотермической (D-NORPE-COR) и нормотермической машинной перфузии (NMP) и безышемической имплантации (IFLI) трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями высокого риска. **Материалы и методы.** В работе описаны два случая трансплантации печени с использованием комбинированного протокола D-NORPE-COR-NMP-IFLI, проведенные в мае и июне 2025 года в НМИЦ ТИО. Аллографты были получены от доноров с расширенными критериями (ДРК) со смертью головного мозга. Перфузия проводилась с использованием аппарата ИК после предшествующего периода статической фармакохолодовой консервации (СФХК). Аллографты печени были успешно трансплантированы реципиентам в условиях продолжающейся нормотермической машинной перфузии после достижения ими критериев жизнеспособности. Воспроизводимость и безопасность выполнения IFLI в составе комбинированного протокола оценивалась путем сбора и описательного анализа интра- и послеоперационных показателей реципиентов, характеристик доноров и параметров перфузии. **Результаты.** В обоих случаях трансплантаты достигли критериев жизнеспособности, несмотря на высокий уровень макровезикулярного стеатоза (95 и 80% соответственно). В случае № 1 аллографт достиг всех критериев жизнеспособности к 4-му часу NMP. В случае № 2 отмечался субоптимальный клиренс лактата (допустимый показатель 4,1 ммоль/л отмечался только через 6 часов перфузии). В обоих случаях не наблюдалось постреперфузионного синдрома и гемодинамической реакции реципиента на реперфузию трансплантата. Оба реципиента достигли критериев ранней дисфункции аллографта печени (уровень цитолиза 6562,9 и 1610,4 ед/л и 3822 и 2662 ед/л соответственно). Реципиенты были выписаны на 17-е и 34-е послеоперационные сутки без серьезных осложнений (Clavien–Dindo $\geq 3b$). Срок наблюдения составил 4 и 5 месяцев; не было отмечено осложнений, причиной которых стал трансплантат либо метод консервации. **Заключение.** Комбинированная машинная перфузия, дополненная безышемической имплантацией печени, – эффективный и безопасный метод динамической консервации, позволяющий использовать трансплантаты печени от ДРК за счет минимизации ишемически-реперфузионного повреждения.

Ключевые слова: трансплантация печени, машинная перфузия, ранняя дисфункция трансплантата, расширенные критерии донорства и донора.

Для корреспонденции: Болдырев Михаил Александрович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (961) 974-59-55. E-mail: comex.ksb@gmail.com

Corresponding author: Mikhail Boldyrev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (961) 974-59-55. E-mail: comex.ksb@gmail.com

COMBINED MACHINE PERFUSION AND ISCHEMIA-FREE IMPLANTATION OF LIVERS FROM HIGH-RISK DONORS: FIRST EXPERIENCE IN RUSSIA

M.A. Boldyrev¹, A.R. Monakhov^{1, 2}, N.V. Grudin¹, V.K. Bogdanov¹, S.I. Zubenko¹, V.R. Salimov¹, D.M. Bondarenko¹, N.P. Mozheiko¹, N.M. Yusuf¹, M.G. Minina^{1, 3}, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

Objective: to assess the efficacy and safety of combining sequential dual hypothermic oxygenated machine perfusion (DHOPE), controlled oxygenated rewarming (COR), and normothermic machine perfusion (NMP) with ischemia-free liver implantation (IFLI) for transplants obtained from high-risk expanded criteria donors (ECDs). **Materials and methods.** The study presents two cases of liver transplantation performed using the combined DHOPE-COR-NMP-IFLI protocol in May and June 2025 at the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Liver allografts were procured from brain-dead ECDs. Perfusion was carried out using a cardiopulmonary bypass (CPB) machine following a period of static cold storage (SCS). The allografts were subsequently transplanted into recipients under continuous NMP after meeting viability criteria. The reproducibility and safety of the IFLI approach within the combined protocol were evaluated through descriptive analysis of donor characteristics, perfusion parameters, and intra- and postoperative outcomes in the recipients. **Results.** In both cases, the grafts met the established viability criteria despite pronounced macrovesicular steatosis (95% and 80%, respectively). In Case No. 1, all viability parameters were achieved after 4 hours of NMP. In Case No. 2, lactate clearance was suboptimal, reaching the acceptable threshold of 4.1 mmol/L only after 6 hours of perfusion. No post-perfusion syndrome or hemodynamic instability occurred in either recipient during graft reperfusion. Both recipients met the criteria for early allograft dysfunction, with cytolysis levels of 6562.9 and 1610.4 U/L, and 3822 and 2662 U/L, respectively. The recipients were discharged on postoperative days 17 and 34 without serious complications (Clavien–Dindo \geq IIIb). At 4- and 5-month follow-up, no transplant- or preservation-related complications were observed. **Conclusion.** The combined application of sequential machine perfusion (DHOPE-COR and NMP) with IFLI is a safe and effective dynamic preservation strategy. This approach enables the successful use of liver grafts from ECDs by minimizing ischemia–reperfusion injury.

Keywords: liver transplantation, machine perfusion, early graft dysfunction, expanded criteria donors.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение донорского пула за счет расширения донорских критериев является эффективной стратегией в ответ на растущее несоответствие между числом доступных для трансплантации органов и количеством нуждающихся в них потенциальных реципиентов [1, 2]. Расширение критериев пригодности аллографтов привело, с одной стороны, к ожидаемому снижению смертности в листах ожидания и субкомпенсации имеющегося дефицита, а с другой – к менее благоприятным результатам трансплантации [3–5]. Машинная перфузия стала инструментом, позволившем не только «реанимировать» субоптимальный орган от последствий ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), но и оценить его жизнеспособность до трансплантации [6–8].

Комбинированные протоколы машинной перфузии, практически нивелируя недостатки каждой из входящей в нее методик, оставляют нетронутым один важный аспект, заключающийся в необходимости

повторной статической фармакохолодовой консервации (СФХК) органа после сеанса нормотермической машинной перфузии (NMP) непосредственно перед процессом имплантации [12]. Так называемое повторное холодное (recooling) повреждение, возникающее в результате этого маневра, по всей видимости, имеет возрастающее значение с увеличением степени маргинальности донорского органа из-за повторного охлаждения, короткого времени холодовой ишемии, сменяющейся тепловой ишемией и, наконец, реперфузией [9–11]. Cirelli et al. в своей работе описывают два случая трансплантации аллографтов от асистолических доноров с выраженным макровезикулярным стеатозом (более 60% и более 30%) после комбинированной машинной перфузии. Несмотря на то что оба органа достигли довольно строгих принятых в центре критериев жизнеспособности, одному пациенту потребовалась ретрансплантация на 17-й послеоперационный день, а второй реципиент перенес острое почечное повреждение и острую дыхательную недостаточность. Авторы за-

ключают, что трансплантация органов с выраженным стеатозом остается «занятием, связанным с риском» из-за непредсказуемого поведения даже после оценки жизнеспособности на этапе NMP [13]. Patrono et al. сообщают о двух случаях первичного нефункционирования трансплантатов (ПНФТ) с макровезикулярным стеатозом 30 и 50% после сеанса NMP. Оба аллографта демонстрировали субоптимальный клиренс лактата перфузата при достигнутых остальных критериях жизнеспособности. Авторы заключают, что, несмотря на потенциальную возможность трансплантации аллографтов печени с высоким (>30%) уровнем стеатоза, оценка жизнеспособности таких органов является сложным моментом, требующим строгого подхода из-за случаев первичного нефункционирования при либерализации критериев [14, 15].

Основываясь на работах, посвященных безышемической имплантации печени (ischemia-free liver transplantation, IFLT), можно предположить, что полное исключение ишемии позволяет безопасно использовать аллографты даже со стеатозом более 80–90% с минимальным повреждением трансплантата. Сокращение IFLT до имплантации печени без ишемии, то есть без донорского этапа перфузии, по видимому, является малоизученным компромиссом для центров, где нет возможности технически осуществить IFLT [16].

Тем не менее во всех вышеуказанных работах использовалась изолированная нормотермическая машинная перфузия (NMP) после периода холодной ишемии (end-ischemic подход), что само по себе вызывает ИРП в аллографте печени и не защищает должным образом от последствий статической консервации и реперфузии [17, 18]. С другой стороны, использование комбинированного протокола,

включающего в себя D-HOPE (этап «реанимации» органа после периода СФХК), COR (переход между двумя температурными режимами) и NMP (развернутая оценка жизнеспособности), позволяет относительно безопасно пересаживать органы высокого риска, в том числе от асистолических доноров, не компрометируя при этом результаты трансплантации [12]. Сочетание комбинированного протокола DHOPE-COR-NMP и IFLI позволило бы извлечь максимальную пользу из каждой методики и обеспечить безопасную трансплантацию аллографтов печени высокого риска. На момент написания статьи нами не было найдено работ, посвященных комбинации использования вышеуказанных методик.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Во всех случаях аллографты печени поступили в НМИЦ ТИО после отклонения другими трансплантационными центрами согласно аллокационному алгоритму. Протокол машинной консервации включал в себя двойную гипотермическую оксигенированную машинную перфузию (dual hypothermic oxygenated perfusion, D-HOPE) на первом этапе, управляемое кислородное согревание (controlled oxygenated rewarming, COR) на втором этапе и нормотермическую машинную перфузию для оценки жизнеспособности трансплантата печени на третьем этапе (протокол DHOPE-COR-NMP). Модифицированные критерии жизнеспособности НМИЦ ТИО (табл. 1) были достигнуты всеми трансплантатами, в результате чего все аллографты были признаны пригодными к трансплантации. Учитывая группу высокого риска и индивидуальные особенности каждого органа, было принято решение об использовании безышемической имплантации печени вместо классической конверсии на СФХК для последующей имплантации.

Таблица 1

Критерии жизнеспособности трансплантатов печени во время нормотермической машинной перфузии

Criteria for liver graft viability during normothermic machine perfusion

Критерии жизнеспособности трансплантата печени (оценка после 4–6 часов проведения нормотермической перфузии)
Лактат перфузата менее 4,5 ммоль/л через 4 часа перфузии ЛИБО: Стабильное снижение лактата и уровень лактата менее 4,5 ммоль/л после 6 часов перфузии
Наличие продукции желчи, ПРИ ЭТОМ: – Разница рН между желчью и перфузатом более 0,05 и рН желчи $\geq 7,48$; – Разница HCO_3^- между желчью и перфузатом более 3,0 и HCO_3^- желчи >18 ммоль/л – (Разница уровня глюкозы между желчью и перфузатом менее –3,0 ИЛИ отношение уровня глюкозы желчи к перфузату <0,67) И уровень глюкозы желчи <16 ммоль/л
Два и более из следующих критериев: рН перфузата >7,3 без необходимости в постоянной инфузии раствора NaHCO_3
Наличие метаболизма глюкозы перфузата (снижение высокого уровня глюкозы и его стабилизация)
Стабильная портальная и артериальная гемодинамика (>500 мл/мин и >150 мл/мин соответственно)
Равномерность заполнения сосудистого русла трансплантата в ходе перфузии и мягкая консистенция паренхимы

Комбинированная последовательная перфузия проводилась по ранее описанной нами методике, предполагающей использование аппарата искусственного кровообращения (ИК) и разработанного в НМИЦ ТИО контура для проведения бесшовной перфузии на основе стандартного набора магистралей для проведения ИК [19]. В качестве перфузата использовался модифицированный раствор гистидин-триптофан-кетоглутарат (НТК) для гипотермического этапа (D-НОPE+COR) и перфузат на основе эритроцитарной массы для нормотермического этапа (NMP).

Для оттока перфузата из аллогraftа во время IFLI дополнительно выполнялась канюляция нижней полой вены через подпеченочный отдел канюлей 32–34 Fr, а надпеченочный отдел пережимался сосудистым зажимом типа «бульдог» с оставлением достаточной манжетки для формирования кавального анастомоза.

Безышемическая имплантация печени: технические особенности

Имплантация печени во время нормотермической перфузии ранее описывалась рядом авторов и не претерпела существенных изменений при внедрении в клиническую практику в НМИЦ ТИО [10, 11]. Использование IFLI на данный момент возможно только при использовании «классической» кавальной реконструкции с замещением нижней полой вены (НПВ) либо при стандартной методике с сохранением НПВ по А. Tzakis.

Перед имплантацией обеспечивали полный герметизм сосудов и гемостаз паренхимы аллогraftа печени, так как утечка перфузата могла привести к потребности в срочном восполнении его объема и временном прекращении перфузии из-за низкого уровня перфузата в кардиотомном резервуаре.

После завершения гепатэктомии и подготовки манжетки нижней полой вены реципиента трансплантат в условиях сохраняющейся перфузии перемещали в брюшную полость (рис. 1).

Особое внимание уделяли правильному позиционированию сосудистого зажима типа «бульдог» перед началом формирования анастомоза; неправильная экспозиция могла затруднить данный этап. Формировался верхний кавальный либо гепатикокавальный анастомоз по стандартной методике (рис. 2).

После завершения верхнего кавального анастомоза снимали зажим типа «бульдог» с донорской части нижней полой вены для проверки герметичности кавального анастомоза.

Далее воротная вена пережималась сосудистым зажимом, и портальная перфузия прекращалась. С этого момента перфузия печени осуществлялась через систему печеночной артерии. После этого по стандартной методике формировали портальный анастомоз (рис. 3).

Далее по аналогии с кавальным анастомозом снимали зажим с донорской части воротной вены для проверки герметичности сосуда до этапа реперфузии.

Деканюляцию нижней полой вены проводили до реперфузии, так как это позволяло выполнить процедуру безопасно и без какой-либо кровопотери. Правую долю печени ротировали налево, обнажая таким образом ретропеченочный отдел нижней полой вены и канюлю, помещенную в подпеченочную его часть. Противоположные края вены фиксировали зажимами типа «москит» либо другими удобными инструментами, также для этих целей возможно использование лигатур-держалок. На подпеченочную культю НПВ упредительно помещали сшивающий аппарат либо сосудистый зажим (в зависимости от предпочтительного способа закрытия подпеченочной культы НПВ либо кавальной реконструкции) (рис. 4).

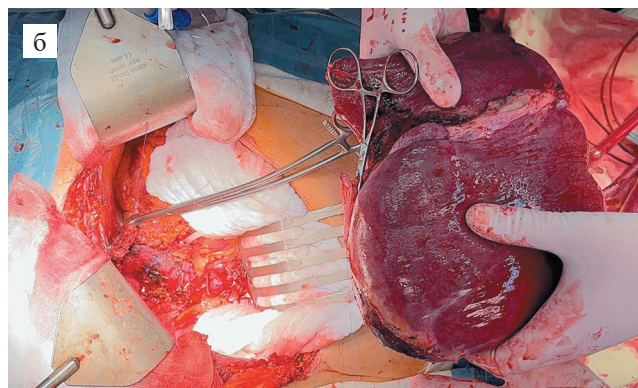
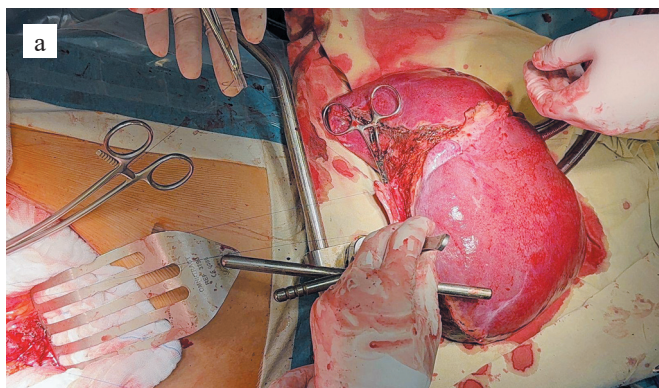


Рис. 1. Аллогraft печени во время продолжающейся нормотермической машинной перфузии (а); подготовка к имплантации печени без ишемии (б)

Fig. 1. Liver allograft during ongoing normothermic machine perfusion (a); preparation for ischemia-free liver implantation (b)

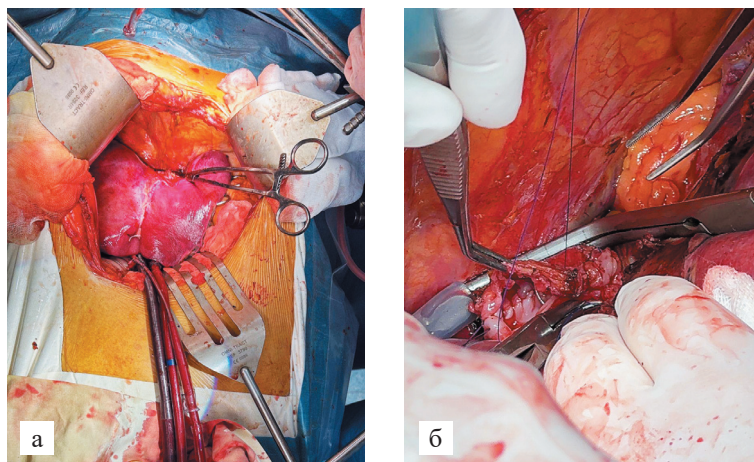


Рис. 2. Начало безышемической имплантации печени (а); формирование кавального анастомоза (б)

Fig. 2. Beginning of the IFLI procedure (a); caval anastomosis phase (б)

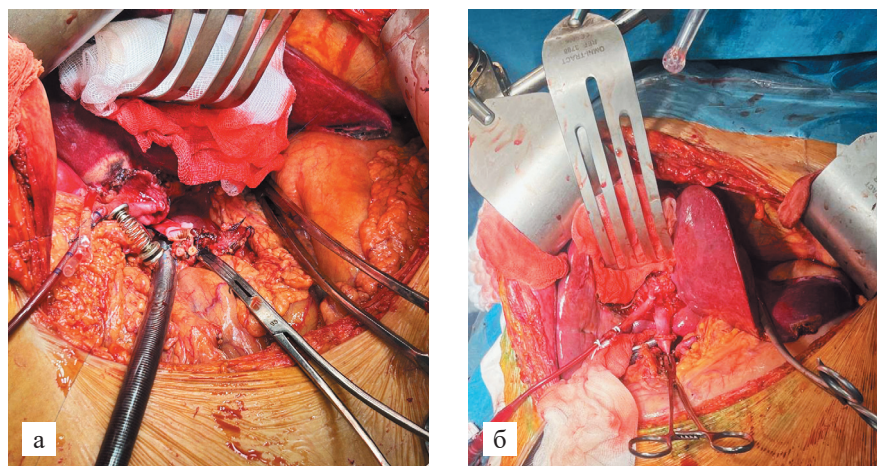


Рис. 3. Безышемическая имплантация печени: формирование портального анастомоза (а), сформированный портальный анастомоз (б)

Fig. 3. IFLI procedure: formation of (a) and formed (б) portal vein anastomosis

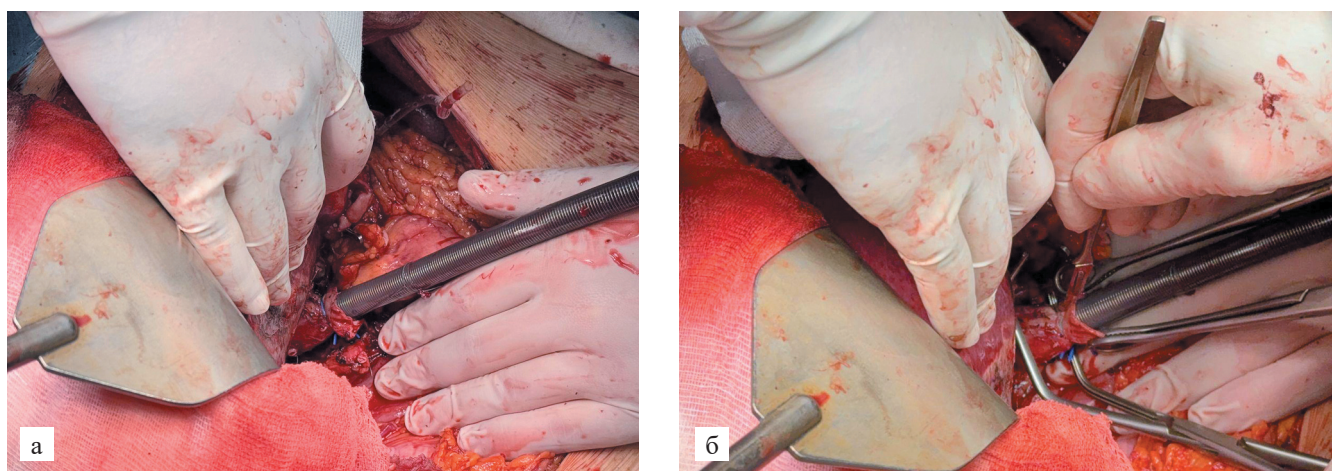


Рис. 4. Визуализация подпеченочного отдела нижней полой вены с канюлей возврата (а) и последующая его деканюляция (б)

Fig. 4. Visualization of the subhepatic section of the inferior vena cava with a return cannula (a) and its subsequent decannulation (б)

В описанных наблюдениях использовался сшивающий аппарат, так как это позволяло минимизировать время тепловой ишемии, связанной с необходимостью ручного ушивания подпеченочного отдела НПВ. Как правило, из-за адгезии тканей к канюле требовалось небольшое усилие для деканюляции НПВ. Тотчас после деканюляции НПВ культя последней прошивалась либо пережималась сосудистым зажимом, а артериальная перфузия прекращалась. После этого правая доля печени помещалась в свою обычную позицию, далее проводилась реперфузия трансплантата и деканюляция печеночной артерии. В дальнейшем техника трансплантации печени не отличалась от стандартного подхода.

Посттрансплантационный период

Послеоперационный период включал нахождение пациентов в отделении реанимации до 12 часов с последующим переводом в профильное отделение, где осуществлялась ранняя реабилитация согласно локальному протоколу. Все реципиенты получали медицинскую помощь по принятому в центре протоколу, включающему:

- введение пульс-дозы метилпреднизолона с последующей «быстрой» отменой либо переходом на пероральную терапию в случае высокого иммунологического риска, дополненную базиликсимабом либо тимоглобулином в зависимости от группы иммунологического риска;
- раннее назначение ингибиторов кальциневрина с поддержанием целевой концентрации на уровне 6–8 нг/мл и микофеноловой кислоты (при нормализации показателей общего анализа крови);
- ультразвуковое исследование трансплантата печени с доплерофлоуметрией, биохимический, общий анализ крови и коагулограмму, определение концентрации ингибиторов кальциневрина в течение первой недели – ежедневно, в течение второй недели – 3 раза в неделю, далее – по потребности.

Важным моментом являлся интенсивный мониторинг течения периоперационного и послеоперационного периода. Мы использовали нижеперечисленные определения как основные критерии потенциальных осложнений в посттрансплантационном периоде.

- Острое отторжение трансплантата подозревалося на основании лабораторных данных (нарастание синдромов цитолиза и холестаза) при исключении других потенциальных проблем (в том числе сосудистого характера) и подтверждалось проведением пункционной биопсии.
- Ранняя дисфункция трансплантата печени определялась по критериям К. Olthoff [20]:
 - 1) билирубин выше 171 мкмоль/л на 7-е послеоперационные сутки;

- 2) МНО >1,6 на 7-е послеоперационные сутки;
- 3) АСТ или АЛТ >2000 ЕД/л в течение первых 7 послеоперационных дней.

- Первичное нефункционирование трансплантата определялось по критериям UNOS [22], острое почечное повреждение определялось по критериям KDIGO [21].
- Ишемическая неанастомотическая холангиопатия (ИНХ) трансплантата печени устанавливалась по совокупности результатов клинического (зуд, иктеричность), лабораторного (повышение маркеров холестаза: ГГТ и щелочной фосфатазы) и инструментального (магнитно-резонансная холангиопанкреатография, МРХПГ) методов исследования. При наличии у пациента клинических либо лабораторных признаков проводилось инструментальное исследование, диагноз ИНХ подтверждался либо отвергался. При отсутствии клиничко-лабораторных признаков в условиях наличия инструментальных признаков ИНХ случай классифицировался как бессимптомная ИНХ.
- Постреперфузионный синдром определялся в соответствии с работами Aggarwal et al. [32] и Nilmi et al. [33]: снижение среднего АД на 30% длительностью более 1 минуты в течение 5 минут после реперфузии, асистолия, либо гемодинамически значимая аритмия (фибрилляция желудочков), либо необходимость начала вазопрессорной поддержки во время и после реперфузии.

Характеристика доноров и аллографтов печени

Характеристика доноров и трансплантатов представлена в табл. 2.

Макроскопический вид печени до начала перфузии представлен на рис. 5.

Характеристика реципиентов

Трансплантаты были пересажены реципиентам, совместимым с донорами по системе АВ0 и антропометрическим показателям. В качестве потенциальных реципиентов не рассматривались пациенты высокого хирургического и анестезиологического риска, с экстренными и срочными показаниями к трансплантации и высоким показателем MELD 3.0 (более 20 баллов).

Случай № 1. Пациент Г., женский пол, 34 года, цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита. ИМТ 20,1. MELD 3.0 16 баллов.

Случай № 2. Пациент Б., мужской пол, 51 год, цирроз печени в исходе HBV-инфекции. ИМТ 24,7. MELD 3.0 13 баллов.

Характеристика параметров перфузии и оценка жизнеспособности

Динамика показателей перфузата и желчи во время NMP отражена на рис. 6.

Комбинированная перфузия проводилась по ранее описанной методике [12] и включала в себя как мини-

мум 90 минут двойной гипотермической оксигенированной перфузии (D-HOPE) и как минимум 60 минут управляемого кислородного согревания (COR) для достижения аллогraftом печени температуры 16 °С. Оценка жизнеспособности и повреждения на этапе D-HOPE и COR не проводилась.

Таблица 2

Основные характеристики реципиентов, доноров и перфузии
Main characteristics of recipients, donors, and perfusion

	Случай № 1	Случай № 2
Донор		
Возраст	55	63
Пол	Мужской	Мужской
ИМТ	44,2	32,1
Тип донора	DBD	DBD
Время в ОРИТ	3 дня	1 сутки
DR1	1,636	1,6
АСТ, ед/л	143	38
АЛТ, ед/л	86,2	31
Натрий, ммоль/л	138	140
Общий билирубин, ммоль/л	14,2	6,3
Креатинин, ммоль/л	92,9	142
Макроскопически	Плотная консистенция, выраженный стеатоз и фиброз	Крайне мягкая консистенция, выраженный стеатоз
Микроскопически	Макровезикулярный стеатоз 95%, фиброз печени F-1 (METAVIR)	Макровезикулярный стеатоз 80%
Трансплантат		
СФЖК, мин	152	230
Вес до начала перфузии, г	1700	1930
Вес в конце перфузии	1750	2300
Перфузия		
Время D-HOPE, мин	111	105
Время COR, мин	80	79
Время NMP, мин	707	595
Время IFLI, мин	70 (в составе NMP)	30 (в составе NMP)
Общее время перфузии, мин	898	779
Общее время консервации, мин	1101	1009
Лактат на 4 часа, ммоль/л	2,5	7,6
Лактат на 6 часов, ммоль/л	3,6	4,1
Показатели на 4-м часе перфузии и оценка жизнеспособности		
рН желчь–перфузат	0,077	0,186
рН желчи	7,729	7,646
ΔHCO ₃ ⁻ желчь–перфузат	9,8	14,9
HCO ₃ ⁻ желчи	43,5	36,5
Δ / отношение глюкозы желчь–перфузат	-2,5 / 0,42	-10,2 / 0,47
Глюкоза желчи, ммоль/л	1,8	9
рН перфузата	7,652 (без добавления гидрокарбонатов)	7,46 (без добавления гидрокарбонатов)
Метаболизм глюкозы	Да (4,3 ммоль/л)	Нет (19,2 ммоль/л)
Поток по ПА, мл/мин	610	420
Поток по ВВ, мл/мин	690	650
Давление ПА, мм рт. ст.	72	70
Давление ВВ, мм рт. ст.	11	10
Трансплантирован	Да	Да

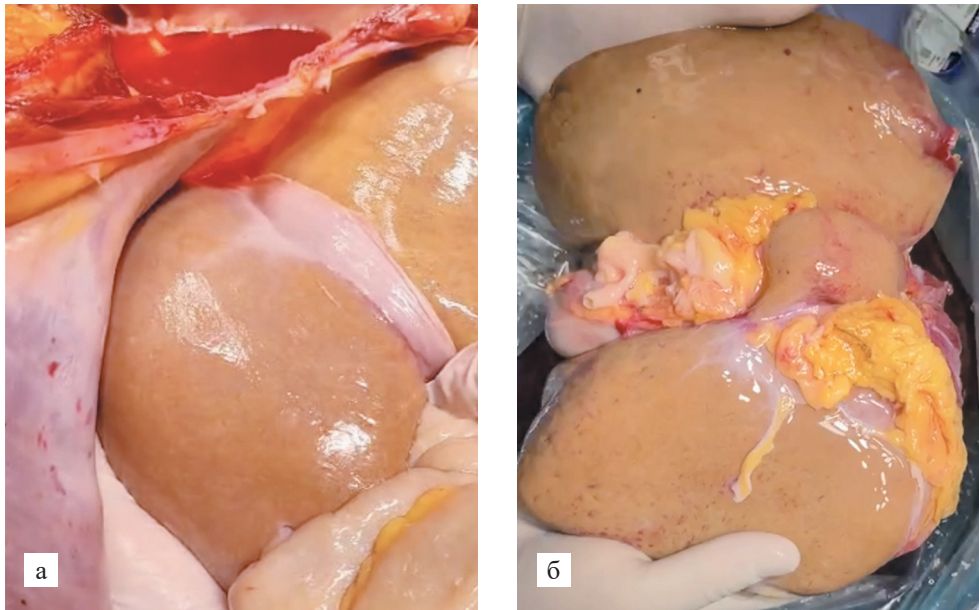


Рис. 5. Аллографты печени (а – случай № 1 и б – случай № 2) до начала перфузии

Fig. 5. Liver allografts before initiation of perfusion: case No. 1 (a) and case No. 2 (б)

После окончания гипотермического сеанса перфузии и замены перфузата на эритроцит-содержащий начиналась нормотермическая машинная перфузия (NMP) с плавным повышением температуры перфузии от 20 до 34–36 °С в течение первого часа с постепенным увеличением перфузионных потоков по системе ПА и ВВ с поддержанием целевого давления [12]. Оценка жизнеспособности проводилась на основании критериев, разработанных и модифицированных в НМИЦ ТИО (табл. 1).

Характеристика параметров перфузата и перфузии представлена в табл. 2.

Случай № 1 (рис. 7). Несмотря на потребность в инфузии гидрокарбоната натрия в течение первого часа перфузии (суммарно 250 мл) для стабилизации рН, в дальнейшем отмечалась тенденция к стабилизации уровня рН и поддержанию последнего на физиологическом уровне. Начальный уровень лактата перфузата составил 13 ммоль/л с постепенным повышением и пиковым значением 17 ммоль/л на 90-й минуте перфузии. Далее наблюдалось снижение уровня лактата до 2,5 ммоль/л на 4-м часе перфузии. Отмечалось прогрессивное снижение уровня глюкозы перфузата с минимальным значением 4,3 ммоль/л на 4-м часе перфузии, что потребовало введения раствора декстрозы 40%. Перфузионные потоки и перфузионное давление поддерживались согласно протоколу и также достигли принятых в центре критериев жизнеспособности.

В ходе перфузии наблюдалось прогрессивное увеличение секреции желчи: первые 2 часа – менее 2 мл, третий час – 4 мл и далее – 6–9 мл в час. Параметры желчи находились в пределах холангиоцеллюлярной

жизнеспособности в течение всей перфузии. Уровень цитолиза на 60-й и 90-й минутах D-НОРЕ составил 2008 и 2259 ед/л (АСТ); 2776,6 и 3016,4 ед/л (АЛТ). Аллографт достиг всех принятых критериев жизнеспособности и был признан пригодным к трансплантации.

Случай № 2 (рис. 8). Стабилизация уровня рН была достигнута лишь на 3-м часе проведения перфузии, суммарный объем инфузии гидрокарбоната натрия составил 200 мл. Начальный уровень лактата составил 11,5 ммоль/л с двумя пиковыми значениями: 15 ммоль/л на 30-й минуте перфузии и 13,5 ммоль/л на 2-м часе перфузии с последующим медленным снижением до 7,6 ммоль/л на 4-м часе и 4,1 ммоль на 6-м часе. Несмотря на постоянную инфузию инсулина, уровень глюкозы прогрессивно нарастал и держался на отметке 18–19 ммоль/л до окончания перфузии. В течение всей перфузии отмечалось скудное отделение желчи (по 2–2,5 мл/ч). Уровень цитолиза на 60-й и 90-й минутах D-НОРЕ составил 1829,7 и 2613,9 ед/л (АСТ); 504,5 и 824,8 ед/л (АЛТ). Аллографт достиг всех критериев жизнеспособности за исключением критерия наличия метаболизма глюкозы и был признан пригодным к трансплантации.

Характеристика интраоперационного периода трансплантации печени

Случай № 1. Ортопеченочная трансплантация печени выполнялась по стандартной методике с сохранением НПВ по А. Tzakis. Общее время операции составило 475 минут, время билиарной ишемии – 70 минут. Кровопотеря составила 700 мл, перелито 2 единицы эритроцитарной взвеси и 5 доз свежеза-

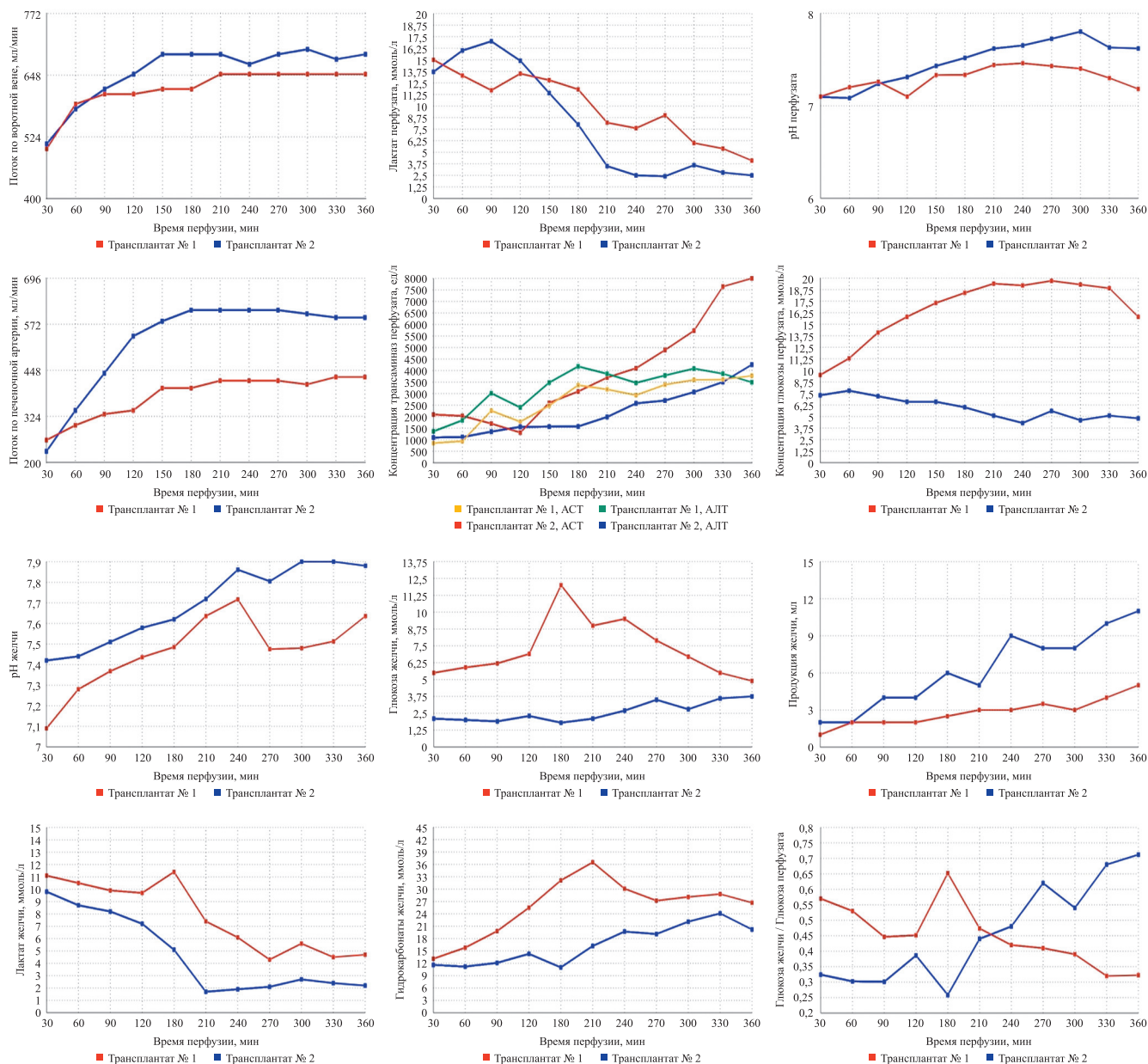


Рис. 6. Параметры перфузии трансплантатов печени

Fig. 6. Liver transplant perfusion parameters

мороженной плазмы. Развития постреперфузионного синдрома и гемодинамической реакции на реперфузию не отмечалось. Уровень лактата артериальной крови на конец операции составил 2,4 ммоль/л, вазопрессорная поддержка – норадrenalин 100 нг/кг/мин.

Случай № 2. Ортопическая трансплантация печени выполнялась по стандартной методике с сохранением НПВ по А. Tzakis. Общее время операции составило 240 минут, время билиарной ишемии – 15 минут. Кровопотеря составила 1000 мл, перелито 2 единицы эритроцитарной взвеси и 2 дозы свежемороженой плазмы. Развития постреперфузионного синдрома и гемодинамической реакции на реперфузию не отмечалось. Уровень лактата артериаль-

ной крови на конец операции составил 3,6 ммоль/л, вазопрессорная поддержка – норадrenalин 90 нг/кг/мин.

Характеристика послеоперационного периода

Лабораторная динамика послеоперационного периода реципиентов отражена на рис. 9.

Случай № 1. Пиковые значения АСТ и АЛТ составили 6562,9 и 1610,4 ед/л соответственно, что стало единственным достигнутым критерием ранней дисфункции трансплантата печени. Тем не менее следует отметить быстрое снижение уровня АСТ и АЛТ на 2-е послеоперационные сутки (1267 и 1212 ед/л соответственно), площадь под кривой (AUC) составила

для АСТ – 5609,6, для АЛТ – 4353. Максимальный уровень общего билирубина составил 166 ммоль/л на 6-е послеоперационные сутки с последующим снижением до нормальных показателей. Пиковый уровень МНО составил 2,36 и пришелся на 1-е послеоперационные сутки. Послеоперационный период протекал гладко. Пациент был выписан из стационара на 17-е послеоперационные сутки без каких-либо хирургических и иммунологических осложнений. Развитие синдрома обкрадывания (наличие характерных ультразвукографических признаков по данным УЗИ-доплерофлоуметрии в составе рутинного амбулаторного обследования) потребовало повторной госпитализации пациента через 2 месяца после опе-

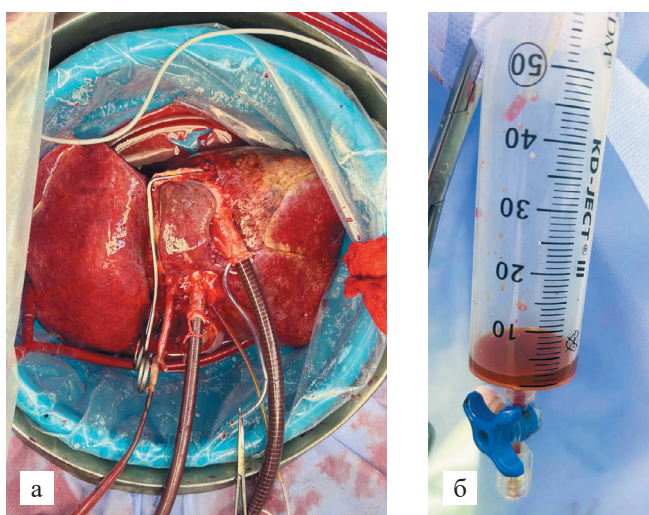


Рис. 7. Аллографт печени № 1 (а) и выделение им желчи (б) во время нормотермической машинной перфузии

Fig. 7. Liver allograft No. 1 (a) and bile secretion during NMP (б)

рации для выполнения эмболизации селезеночной артерии с положительным эффектом. Срок наблюдения на момент написания статьи составил 4 месяца.

Случай № 2. Пиковые значения АСТ и АЛТ составили 3822 и 2662 ед/л соответственно, что стало единственным достигнутым критерием ранней дисфункции трансплантата печени. Как и в первом случае, наблюдалось быстрое снижение уровня АСТ и АЛТ на 2-е послеоперационные (1429 и 2207 ед/л соответственно) и последующие сутки, что также привело к площади под кривой (AUC) для АСТ – 4645, для АЛТ – 8327. Максимальный уровень общего билирубина составил 65,8 ммоль/л на 1-е послеоперационные сутки с последующим снижением до нормальных показателей. Пиковый уровень МНО составил 3,11 и пришелся на 1-е послеоперационные сутки. В послеоперационном периоде в связи с гематомой в области подкожно-жировой клетчатки на 3-и послеоперационные сутки после удаления гематомы установлена вакуумная раневая система сроком на 7 дней. В остальном послеоперационный период протекал гладко. Пациент был выписан из стационара на 34-е послеоперационные сутки без каких-либо серьезных осложнений. Срок наблюдения на момент написания статьи составил 5 месяцев.

Характеристика патоморфологического исследования трансплантата

Во всех случаях проводилось микроскопическое (с использованием световой микроскопии) исследование биопсии аллографта на этапах до начала перфузии, после окончания нормотермической машинной перфузии и перед ушиванием послеоперационной раны реципиента. Также исследовался срез желчного протока для верификации консервационно-ишемического повреждения последнего до начала

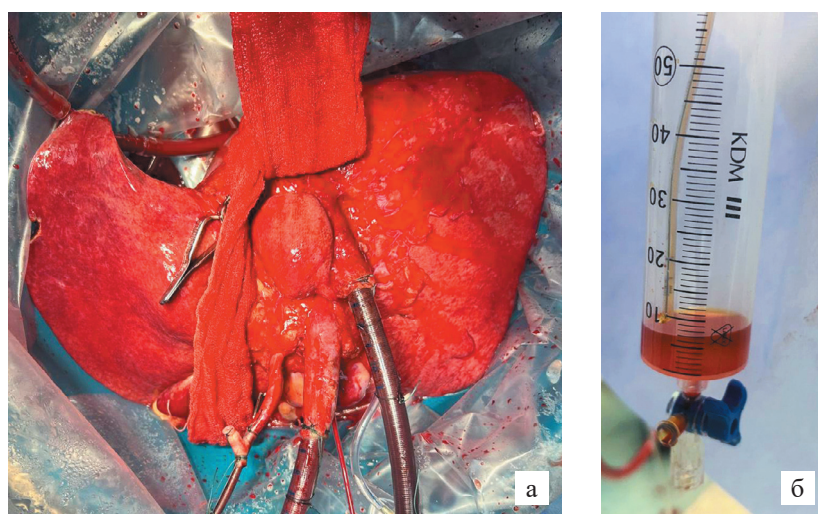


Рис. 8. Аллографт печени № 2 (а) и выделение им желчи (б) во время нормотермической машинной перфузии

Fig. 8. Liver allograft No. 2 (a) and bile secretion during NMP (б)

перфузии и перед окончанием операции. Биопсия проводилась инцизионным методом с края двух долей печени и с дистального края общего желчного протока, помещалась в 10% раствор формалина и передавалась для патоморфологического исследования.

Важно отметить несоответствие патоморфологической картины диффузно-очаговых и субтотальных некрозов гепатоцитов трансплантата и клинической

картины гладкого послеоперационного периода у обоих реципиентов. Оценка вышеуказанного наблюдения будет дана в разделе «Обсуждение».

Случай № 1 (рис. 10). Предперфузионная биопсия продемонстрировала умеренный склероз капсулы, диффузно-очаговую 90–95% средне- и крупноклеточную жировую дистрофию гепатоцитов, фиброз

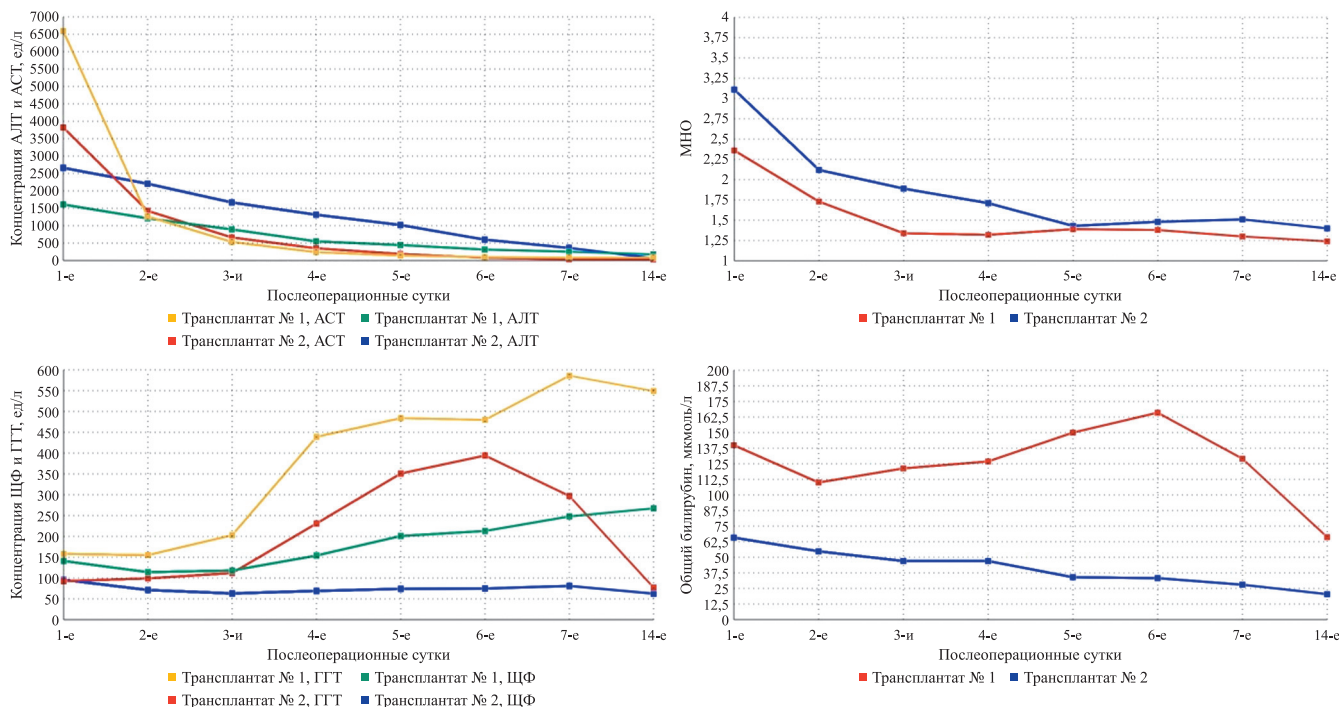


Рис. 9. Послеоперационные параметры реципиентов

Fig. 9. Postoperative recipient parameters

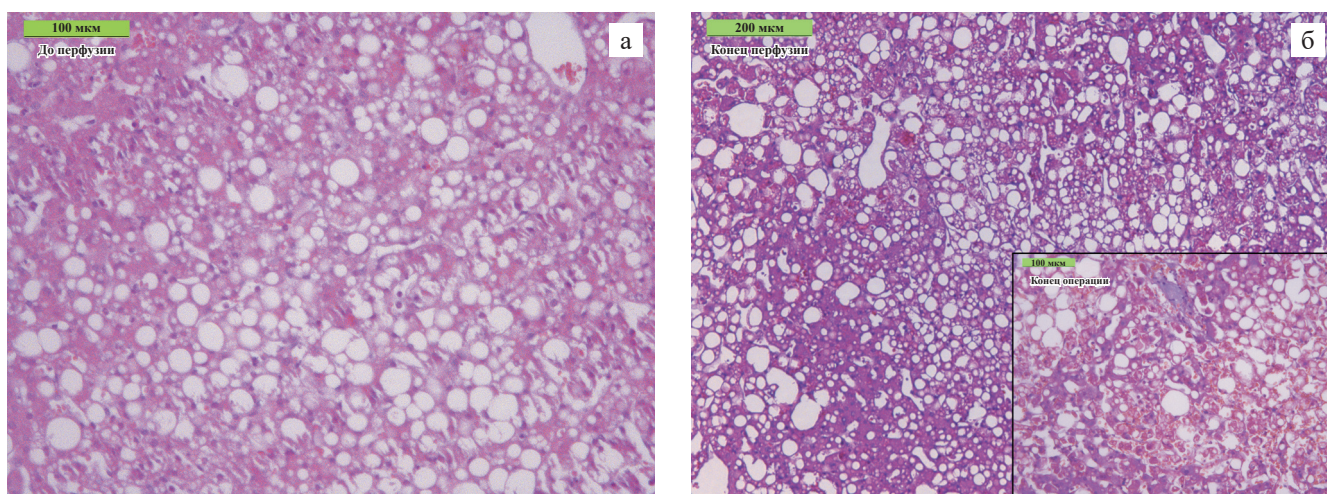


Рис. 10. Микрофотография биопсии аллогraftа печени в случае № 1 до проведения машинной перфузии (а, ×20, окраска гематоксилин-эозин) и после нее (б: конец перфузии – ×10, окраска гематоксилин-эозин, конец операции – ×20, окраска трихром по Массону). Описание в тексте

Fig. 10. Micrographs of a liver allograft biopsy in case No. 1 before and after machine perfusion: а – before perfusion (×20, H&E stain); б – after perfusion (×10, H&E stain) and at the end of surgery (×20, Masson’s trichrome stain). Detailed histological description is provided in the text

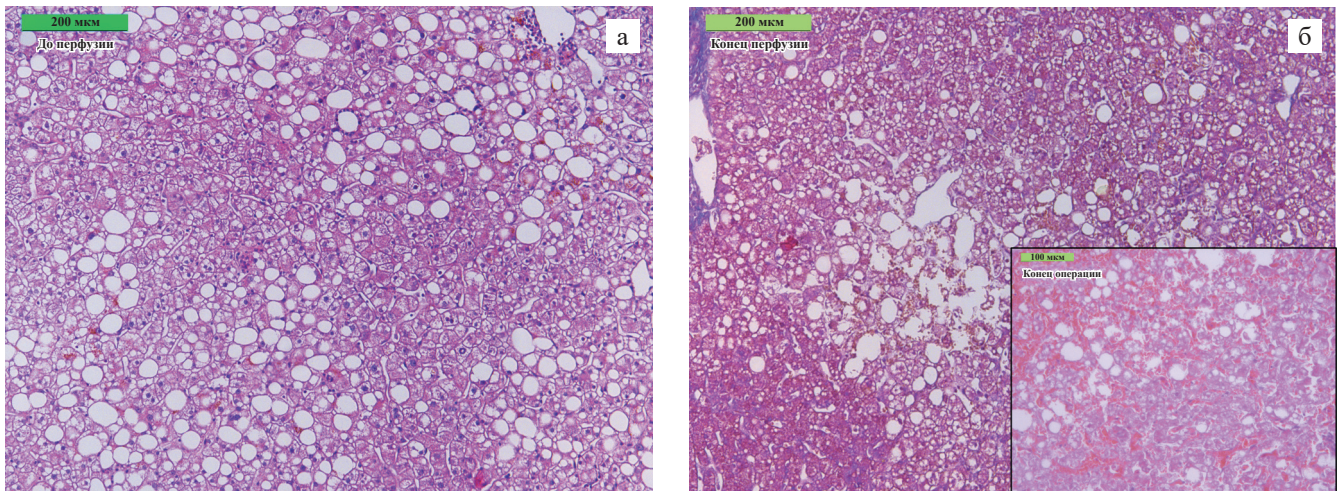


Рис. 11. Микрофотография биопсии аллографта печени в случае № 2 до проведения машинной перфузии (а, $\times 10$, окраска гематоксилин-эозин) и после нее (б: конец перфузии – $\times 10$, окраска трихром по Массону, конец операции – $\times 20$, окраска гематоксилин-эозин). Описание в тексте

Fig. 11. Micrographs of a liver allograft biopsy in case No. 2 before and after machine perfusion: a – before perfusion (magnification $\times 10$, H&E stain); б – after perfusion ($\times 10$, Masson's trichrome stain) and at the end of surgery ($\times 20$, H&E stain). Detailed histological description is provided in the text

портальных трактов и стенки центральных вен, F1 по METAVIR.

Постперфузионная биопсия в дополнение к ранее указанным особенностям показала субкапсулярные и капсулярные кровоизлияния, отек паренхимы, в отдельных участках – разрывы жировых вакуолей, диффузно-очаговые некрозы гепатоцитов и микрогеморрагии в паренхиме. *Постреперфузионная* биопсия продемонстрировала субкапсулярные некрозы гепатоцитов с распространением вглубь паренхимы с участками кровоизлияний – вероятнее всего, компрессионного генеза; диффузно-очаговые некрозы гепатоцитов с кровоизлияниями. Биопсия *желчного протока* показала сохранность перибиллиарных желез и билиарного эпителия с участками десквамации последнего.

Случай № 2 (рис. 11). *Предперфузионная* биопсия выявила, как и указывалось ранее, диффузно-очаговую крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов до 80%. *Постперфузионная* биопсия продемонстрировала субтотальный некроз гепатоцитов и диффузные кровоизлияния в паренхиме.

Постреперфузионная биопсия также обнаружила диффузно-очаговые некрозы гепатоцитов с кровоизлияниями субкапсулярно и интрапаренхиматозно, фиброз стенки центральных вен и портальных трактов и рыхлую воспалительную инфильтрацию последних. Биопсия желчного протока не обнаружила каких-либо особенностей и отражает сохранность перибиллиарных желез и билиарного эпителия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Минимизация либо устранение ишемически-реперфузионного повреждения является ключевым моментом в вопросе расширения донорских критериев, так как именно оно ограничивает максимальное использование аллографтов, полученных от посмертных доноров [24, 25].

Концепция безышемической трансплантации подтверждает вышеуказанный тезис: в рандомизированном контролируемом исследовании Guo et al. сравнивают результаты трансплантации пациентов, получивших аллографт с помощью IFLT ($n = 32$) и с использованием СФХК ($n = 33$). Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП), как один из показателей ИРП аллографта, возникла у 6% ($n = 2$) пациентов в группе IFLT и 24% ($n = 8$) в группе СФХК ($p = 0,044$). Постреперфузионный синдром, также отражающий степень консервационного повреждения трансплантата, развился у 9% реципиентов ($n = 3$) в группе IFLT и 64% ($n = 21$) в группе СФХК ($p < 0,001$) [16]. Та же группа во главе с He et al. при описании первого случая IFLT использовала аллографт печени с 85–95% макровезикулярным стеатозом. Пиковый уровень АСТ и АЛТ составил 375 и 123 ед/л, а ГГТ и ЩФ – 86 и 79 ед/л [26]. Так, полное исключение ишемии-реперфузии из процесса трансплантации позволяет безопасно трансплантировать практически все органы вне зависимости от их субоптимальности при условии их нормального функционирования в организме донора.

Тем не менее IFLT, несмотря на свою крайне высокую эффективность в контексте профилактики ИРП, имеет ряд технических недостатков: перфу-

зию необходимо начинать на донорской базе, сам процесс эксплантации печени требует от хирурга продвинутых навыков, так как необходима полная мобилизация печени и нижней полой вены и диссекция гепатодуоденальной связки, а транспортировка аппарата с подключенным органом в стационар реципиента является крайне трудоемкой процедурой [26].

Упрощенный вариант IFLT, исключая донорский этап машинной перфузии, получил название безышемической имплантации печени (IFLI). Метод позволяет избежать так называемого *recooling*-повреждения, возникающего при охлаждении органа после окончания сеанса NMP перед имплантацией его реципиенту [10, 11, 27]. Так, Chen et al. описывают статистически значимое снижение частоты развития постреперфузионного синдрома в группе, где использовалась имплантация печени без ишемии по сравнению с группой NMP (8% vs 58,8%, $p < 0,001$). Частота ПНФТ также чаще фиксировалась в группе без применения IFLI ($p = 0,041$). Та же группа авторов при сопоставлении результатов трансплантации печени с применением IFLI ($n = 7$), NMP ($n = 7$) и СФХК ($n = 14$) отмечает меньший уровень цитолиза в группе машинной перфузии по сравнению с СФХК ($p = 0,0015$ и $p = 0,016$ для АСТ и АЛТ соответственно) и снижение частоты развития ранней дисфункции в группе IFLI по сравнению с СФХК ($p = 0,022$) и NMP ($p = 0,462$) [11]. Авторы использовали довольно широкие критерии расширенного донорства печени (Eurotransplant [29] и Vodkin et al. [28]), что, по всей видимости, обусловило не столь выраженные результаты применения IFLI. Кроме того, исключение вторичной тепловой ишемии также может иметь положительные стороны согласно ряду авторов: так, в исследовании, включающем в себя 1256 реципиентов печени от посмертных доноров со смертью мозга, Al-Kurd et al. отмечают статистически значимое снижение риска потери трансплантата через 1 год и 5 лет при поддержании вторичной тепловой ишемии менее 30 минут [30]. Sakamoto et al. при анализе результатов трансплантации фрагмента печени от живого донора ($n = 67$) отметили, что вторичная тепловая ишемия более 48 минут является фактором риска развития посттрансплантационных билиарных стриктур ($p = 0,008$) [31].

Минимизация ИРП и нейтрализация его последствий может быть достигнута, как ранее указывалось, с применением изолированных и комбинированных протоколов машинной перфузии. Наиболее эффективным, на наш взгляд, является протокол DHOPE-COR-NMP, разработанный группой университетской больницы Гронинген [12]. Тем не менее, несмотря на отличный потенциал подхода в контексте использования асистолических доноров (в том числе высокого риска), возможности протокола ограниче-

ны при использовании аллографтов с выраженным макровезикулярным стеатозом (>30%). Cirelli et al. описывают два случая трансплантации аллографтов от асистолических доноров с макровезикулярным стеатозом (более 60% и более 30%) после комбинированной машинной перфузии DHOPE-COR-NMP [13]. Несмотря на то что оба органа достигли довольно строгих принятых в центре критериев жизнеспособности (см. Гронинген-критерии), в первом случае на 17-й послеоперационный день была выполнена ретрансплантация из-за персистирующего асцита (более 10 литров в сутки) и потребности в вазопрессорах (авторы отмечают, что из-за уменьшения объема трансплантата на 30% в результате быстрого снижения степени стеатоза, из-за избыточной длины полой вены возник кинкинг надпеченочного кавального анастомоза, что привело к вышеуказанным проявлениям). Постреперфузионный синдром был выражен, что потребовало начала вазопрессорной поддержки норадреналином. Острое почечное повреждение потребовало проведения гемодиализа и в последующем трансплантации почки. Во втором случае авторы заподозрили так называемый синдром жирового эмболизма на основании обнаружения липопелиоза в биопсии трансплантата, что, возможно, привело к острой гипоксической дыхательной недостаточности и острому почечному повреждению. Авторы заключают, что трансплантация органов с выраженным стеатозом остается «занятием, связанным с риском», из-за непредсказуемого поведения даже после оценки жизнеспособности на этапе NMP.

В нашей работе мы представили результаты использования комбинированного протокола D-HOPE-COR-NMP-IFLI, который на момент написания работы стал рутинной методикой в нашем арсенале при использовании доноров высокого риска. Представленные наблюдения отражают высокую эффективность и безопасность использования машинной перфузии при трансплантации аллографтов с уровнем макровезикулярного стеатоза более 80% без серьезных послеоперационных осложнений. Высокий пиковый уровень АСТ и АЛТ, по нашему мнению, может отражать не столько степень ишемически-реперфузионного повреждения, сколько попадание объема насыщенного трансаминазами перфузата (более 500 мл) в системный кровоток: это подтверждается площадью под кривой (AUC) уровня трансаминаз и их быстрым снижением уже на 2-е послеоперационные сутки. Более того, единственное осложнение в виде ранней дисфункции трансплантата печени было достигнуто реципиентами формально, согласно общепринятым критериям (уровень АСТ и АЛТ), и никак не влияло на течение послеоперационного периода, что отражает общемировую тенденцию к поиску новых критериев ранней дисфункции в эпоху

динамической перфузионной консервации. Функция трансплантата остается стабильной свыше 3 месяцев после трансплантации, что отражает удовлетворительные краткосрочные результаты трансплантации органов с высокой степенью стеатоза с применением комбинированного протокола.

В своей практике мы используем критерии, существенно расширенные по сравнению с классическими общепринятыми критериями жизнеспособности. На наш взгляд, гораздо большее значение имеет не столько абсолютное значение, сколько стойкое снижение уровня лактата после достижения им пикового значения. Мы также отметили, что органы с высокой степенью стеатоза имеют отсроченный пик уровня лактата.

Процесс безышемической имплантации является крайне ответственным этапом, так как нарушения в процессе перфузии аллографта ведут к конверсии способа консервации на тепловую ишемию. Тем не менее при соблюдении стандартного протокола при имплантации аллографта в условиях продолжающейся нормотермической перфузии IFLI становится привычным способом имплантации органа. Длительное время имплантации в случае № 1 (70 минут) связано с анатомическими особенностями реципиента и техническими трудностями при формировании кавального анастомоза.

Во всех случаях нами использовался способ кавальной реконструкции с сохранением нижней полой вены (НПВ) и формированием гепатикокавального анастомоза надпеченочного отдела НПВ трансплантата и общей манжетки из печеночных вен реципиента (по А. Tzakis). Использование техники с замещением НПВ реципиента («классическая» кавальная реконструкция) требует формирования нижнего кавального анастомоза после реперфузии трансплантата, так как до этого момента в подпеченочный отдел НПВ печени помещена канюля для дренажа перфузата из аллографта в кардиотомный резервуар. Применение модифицированной техники имплантации с сохранением НПВ по J. Belghitti представляется малоосуществимым ввиду невозможности полной изоляции зоны каватомии без нарушения оттока перфузата по системе нижней полой вены трансплантата в кардиотомный резервуар.

При подготовке к имплантации важно оставлять достаточную для формирования анастомоза длину надпеченочного отдела нижней полой вены трансплантата над сосудистым зажимом, так как слишком малый объем тканей может привести к прорезыванию стежков и недостаточному сопоставлению тканей, а избыток стенки – к формированию слишком длинного сосуда и последующему риску перегиба либо кинкинга.

Интересным наблюдением является расхождение результатов патоморфологического исследования трансплантатов печени на постперфузионном и постреперфузионном этапах и клинической картины гладкого послеоперационного периода у обоих реципиентов. Несмотря на диффузно-очаговый и субтотальный характер некроза гепатоцитов, интрапаренхиматозные и субкапсулярные кровоизлияния и воспалительную инфильтрацию, единственным достигнутым критерием ранней дисфункции трансплантата печени стал высокий уровень цитолитических ферментов (АСТ и АЛТ) на первые послеоперационные сутки. Более того, учитывая быструю динамику снижения их уровня на вторые и последующие сутки и, как следствие, относительно невысокую площадь под кривой (AUC), мы предполагаем, что высокий уровень цитолитических ферментов в раннем послеоперационном периоде, как ранее было отмечено, может быть связан больше с одномоментным попаданием большого (более 500 мл) количества насыщенного аминотрансферазами перфузата в системный кровоток реципиента при реперфузии («болюс-эффект»), нежели с массивным ишемически-реперфузионным повреждением трансплантата печени *per se*. У обоих реципиентов не было отмечено трансплантат-специфических осложнений, характерных для подобной патоморфологической картины (первичное нефункционирование трансплантата, тяжелая ранняя дисфункция) [40, 41].

Во всех случаях мы выполняли инцизионную (прикраевую) биопсию аллографта печени: по данным ряда исследований, она позволяет получить большее количество материала и выявить либо переоценить распространенность патоморфологических процессов по сравнению с пункционной (тонкоигольной) биопсией [34, 35, 37]. Главным ограничением инцизионной биопсии является получение фрагмента печени из краевой субкапсулярной локации, где, например, явления фиброза более выражены, нежели в других отделах аллографта, что может привести к гипердиагностике и некорректной оценке распространенности патологического процесса [34–37]. Так, исследование участков прилегания трансплантата печени к перфузионному контейнеру может отражать диффузные некрозы гепатоцитов компрессионного характера, а не диффузный процесс во всей паренхиме. Сами по себе компрессионные некрозы, по всей видимости, не влияют на функцию аллографта и непосредственные результаты трансплантации [38, 39]. Корреляция патоморфологической и клинической картин при использовании динамической перфузионной консервации требует дальнейшего изучения для определения оптимального способа выполнения биопсии и ее места в прогнозировании послеоперационных результатов.

Таким образом, безышемическая имплантация печени в комбинации с протоколом D-HOPE-COR-NMP является перспективным способом динамической консервации и имплантации трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями высокого риска. Необходимы дополнительные исследования на более крупных выборках пациентов для определения потенциальных ограничений данной методики и ее места в современной картине применения перфузионных технологий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Langone AJ, Helderma JH. Disparity between solid-organ supply and demand. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14; 349 (7): 704–706. doi: 10.1056/NEJM038117.
2. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, Schladt DP, Schnellinger EM, Gauntt K et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2024 Feb; 24 (2S1): S176–S265. doi: 10.1016/j.ajt.2024.01.014. PMID: 38431359.
3. Moein M, Bahreini A, Razavi A, Badie S, Coyle S, Abedini M et al. A Review of Long-Term Outcomes of Liver Transplantation Using Extended Criteria Donors in the United States. *J Surg Res.* 2025 Feb; 306: 561–569. doi: 10.1016/j.jss.2024.12.055.
4. 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 Apr; 6 (4): 783–790. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x. Erratum in: *Am J Transplant.* 2018 Dec; 18 (12): 3085. doi: 10.1111/ajt.15155.
5. Zhang T, Dunson J, Kanwal F, Galvan NTN, Vierling JM, O'Mahony C et al. Trends in Outcomes for Marginal Allografts in Liver Transplant. *JAMA Surg.* 2020 Aug 5; 155 (10): 926–932. doi: 10.1001/jamasurg.2020.2484. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Surg.* 2020 Oct 1; 155 (10): 1002. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4315.
6. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Boteon YL, Barton D et al. Discarded livers tested by normothermic machine perfusion in the VITTAL trial: Secondary end points and 5-year outcomes. *Liver Transpl.* 2024 Jan 1; 30 (1): 30–45. doi: 10.1097/LVT.0000000000000270.
7. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated Perfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg.* 2015 Nov; 262 (5): 764–770; discussion 770–771. doi: 10.1097/SLA.0000000000001473.
8. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation – A Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2021 Apr 15; 384 (15): 1391–1401. doi: 10.1056/NEJMoa2031532.
9. Gruttadauria S, Vella I, Calamia S, Li Petri S, Accardo C, Pagano D, di Francesco F. Liver Transplantation After Ex-Vivo Normothermic Machine Perfusion: A No-Recooling Technique With Room-Temperature Albumin Flush. *ASAIO J.* 2025 Jul 31. Online ahead of print. doi: 10.1097/MAT.0000000000002516.
10. Chen Z, Hong X, Huang S, Wang T, Ma Y, Guo Y et al. Continuous Normothermic Machine Perfusion for Renovation of Extended Criteria Donor Livers Without Recooling in Liver Transplantation: A Pilot Experience. *Front Surg.* 2021 May 24; 8: 638090. doi: 10.3389/fsurg.2021.638090.
11. Chen Z, Wang T, Chen C, Zhao Q, Ma Y, Guo Y et al. Transplantation of Extended Criteria Donor Livers Following Continuous Normothermic Machine Perfusion Without Recooling. *Transplantation.* 2022 Jun 1; 106 (6): 1193–1200. doi: 10.1097/TP.0000000000003945.
12. Van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggewirth IMA et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant.* 2022 Jun; 22 (6): 1658–1670. doi: 10.1111/ajt.17022.
13. Cirelli R, Thorne AM, van Leeuwen OB, Lascaridis B, Lantinga VA, Bodewes SB et al. Transplantation of Severely Steatotic Liver Grafts After Machine Perfusion Remains a Risky Challenge. *Clin Transplant.* 2025 Aug; 39 (8): e70260. doi: 10.1111/ctr.70260.
14. Patrono D, De Stefano N, Vissio E, Apostu AL, Petronio N, Vitelli G et al. How to Preserve Steatotic Liver Grafts for Transplantation. *J Clin Med.* 2023 Jun 12; 12 (12): 3982. doi: 10.3390/jcm12123982.
15. Patrono D, De Carlis R, Gambella A, Farnesi F, Podestà A, Lauterio A et al. Viability assessment and transplantation of fatty liver grafts using end-ischemic normothermic machine perfusion. *Liver Transpl.* 2023 May 1; 29 (5): 508–520. doi: 10.1002/lt.26574.
16. Guo Z, Zhao Q, Jia Z, Huang C, Wang D, Ju W et al. A randomized-controlled trial of ischemia-free liver transplantation for end-stage liver disease. *J Hepatol.* 2023 Aug; 79 (2): 394–402. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.010.
17. Bral M, Dajani K, Leon Izquierdo D, Bigam D, Kneteman N, Ceresa CDL et al. A Back-to-Base Experience of Human Normothermic Ex Situ Liver Perfusion: Does the Chill Kill? *Liver Transpl.* 2019 Jun; 25 (6): 848–858. doi: 10.1002/lt.25464.
18. Parente A, Tirota F, Pini A, Eden J, Dondossola D, Manzia TM et al. Machine perfusion techniques for liver transplantation – A meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials. *J Hepatol.* 2023 Nov; 79 (5): 1201–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.027.
19. Готье СВ, Грудинин НВ, Монахов АР, Болдырев МА, Богданов ВК, Бондаренко ДМ и др. Комбинированная последовательная гипотермическая оксигенированная и нормотермическая машинная перфузия трансплантата печени от донора с расширенными критериями: первый в РФ опыт применения в кли-

- нической практике. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; 27 (2): 8–22. *Gautier SV, Grudin NV, Monakhov AR, Boldyrev MA, Bogdanov VK, Bondarenko DM et al.* Combined sequential hypothermic oxygenated and normothermic machine perfusion for liver transplant from an expanded criteria donor: first clinical application in Russia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025; 27 (2): 8–22. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-2-8-22>.
20. *Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J et al.* Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010 Aug; 16 (8): 943–949. doi: 10.1002/lt.22091.
 21. *Khwaja A.* KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120 (4): c179–c184. doi: 10.1159/000339789.
 22. *Al-Freah MAB, McPhail MJW, Dionigi E, Foxton MR, Auzinger G, Rela M et al.* Improving the Diagnostic Criteria for Primary Liver Graft Nonfunction in Adults Utilizing Standard and Transportable Laboratory Parameters: An Outcome-Based Analysis. *Am J Transplant*. 2017 May; 17 (5): 1255–1266. doi: 10.1111/ajt.14230.
 23. *Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM.* Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*. 1992 May; 53 (5): 957–978. doi: 10.1097/00007890-199205000-00001.
 24. *Rampes S, Ma D.* Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies. *J Biomed Res*. 2019 Jul 28; 33 (4): 221–234. doi: 10.7555/JBR.32.20180087.
 25. *Wang L, Li J, He S, Liu Y, Chen H, He S et al.* Resolving the graft ischemia-reperfusion injury during liver transplantation at the single cell resolution. *Cell Death Dis*. 2021 Jun 8; 12 (6): 589. doi: 10.1038/s41419-021-03878-3.
 26. *He X, Guo Z, Zhao Q, Ju W, Wang D, Wu L et al.* The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept. *Am J Transplant*. 2018 Mar; 18 (3): 737–744. doi: 10.1111/ajt.14583.
 27. *Ju W, Chen Z, Zhao Q, Zhang Y, Huang C, Wang L et al.* Non-re-cooling implantation of marginal liver graft after machine perfusion: report of a case. *Ann Transl Med*. 2020 Nov; 8 (21): 1465. doi: 10.21037/atm-20-2774.
 28. *Vodkin I, Kuo A.* Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017 May; 21 (2): 289–301. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.004.
 29. *Oosterlee A, Rahmel A.* Eurotransplant International Foundation Annual Report 2008. April 27, 2011.
 30. *Al-Kurd A, Kitajima T, Delvecchio K, Tayseer Shamaa M, Ivanics T, Yeddu S et al.* Short recipient warm ischemia time improves outcomes in deceased donor liver transplantation. *Transpl Int*. 2021 Aug; 34 (8): 1422–1432. doi: 10.1111/tri.13962.
 31. *Sakamoto A, Sakamoto K, Hikida T, Ito C, Iwata M, Shine M et al.* Prolonged warm ischemia time in the recipient is associated with post-transplant biliary stricture following living-donor liver transplantation. *Surg Today*. 2024 Oct; 54 (10): 1193–1200. doi: 10.1007/s00595-024-02823-z.
 32. *Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR.* Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987 Aug; 19 (4 Suppl 3): 54–55.
 33. *Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D et al.* The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Apr; 14 (4): 504–508. doi: 10.1002/lt.21381.
 34. *Padoin AV, Mottin CC, Moretto M, Berleze D, Kupski C, Glock L et al.* A comparison of wedge and needle hepatic biopsy in open bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006 Feb; 16 (2): 178–182. doi: 10.1381/096089206775565159.
 35. *Rawlins SR, Mullen CM, Simon HM, Kim T, Landas SK, Walser MS, Levine RA.* Wedge and needle liver biopsies show discordant histopathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2013 Jul; 1 (1): 51–57. doi: 10.1093/gastro/got006.
 36. *Kimbrell TL, Milovancev M, Olsen R, Löhr CV.* Comparison of diagnostic accuracy of laparoscopic 3 mm and 5 mm cup biopsies to wedge biopsies of canine livers. *J Vet Intern Med*. 2018 Mar; 32 (2): 701–706. doi: 10.1111/jvim.15054.
 37. *Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C et al.* Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020 Aug; 69 (8): 1382–1403. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321299.
 38. *Martin JL, Rhodes F, Upponi S, Udeaja Y, Swift L, Fear C et al.* Localized Liver Injury During Normothermic Ex Situ Liver Perfusion Has No Impact on Short-term Liver Transplant Outcomes. *Transplantation*. 2024 Jun 1; 108 (6): 1403–1409. doi: 10.1097/TP.0000000000004970.
 39. *Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefti M, Schuler MJ, Hagedorn C et al.* An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol*. 2020 Feb; 38 (2): 189–198. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0374-x>.
 40. *Hartog H, Hann A, Perera MTPR.* Primary Nonfunction of the Liver Allograft. *Transplantation*. 2022 Jan 1; 106 (1): 117–128. doi: 10.1097/TP.0000000000003682.
 41. *Limia ME, Liu XL, Yu J, Byrnes K.* Primary Non-Function of Hepatic Allograft With Preexisting Microvesicular Steatosis/Foamy Degeneration and Mild Large-Droplet Macrovesicular Steatosis. *Gastroenterology Res*. 2024 Feb; 17 (1): 37–40. doi: 10.14740/gr1687.

Статья поступила в редакцию 11.08.2025 г.
The article was submitted to the journal on 11.08.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-24-30

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

О.А. Герасимова¹, Н.В. Марченко^{1, 2}, И.И. Тилеубергенов¹, В.Н. Жуйков¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: обоснование рационального выбора поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени (ТП). **Материалы и методы.** В исследование включили 42 реципиента печени от посмертного донора, наблюдавшихся в сроки от 1 мес. до 15 лет после ТП. Средний возраст на момент ТП $49,4 \pm 7,0$ года. Все пациенты получали эверолимус в сочетании с низкими дозами такролимуса пролонгированного действия. Эверолимус назначен при нефротоксичности такролимуса (13 чел.), гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) в анамнезе (21 чел.), развитии злокачественных новообразований (ЗНО) иной локализации *de novo* (8 чел.). Целевые концентрации такролимуса – 2–3 нг/мл, эверолимуса – 3–8 нг/мл. Оценивали нежелательные явления эверолимуса, динамику концентрации холестерина в сыворотке крови через 12, 36, 60 и 120 мес. от конверсии на эту схему по сравнению с данными от 20 случайно выбранных реципиентов на монотерапии такролимусом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по СКД-ЕРІ в те же периоды наблюдения. Жесткость печени в кРа определили методом транзитной эластографии однократно ко времени завершения исследования. В случае ГЦР в анамнезе учитывали исходный уровень альфа-фетопротейна (АФП). **Результаты.** Длительное применение эверолимуса с низкими дозами такролимуса пролонгированного действия не привело к ухудшению функции почек (СКФ в начале $84,13 \pm 16,70$ мл/мин/1,73 м² и в конце периода наблюдения $84,99 \pm 21,30$ мл/мин/1,73 м² достоверно не отличалась), но уровень холестерина в сыворотке крови оставался достоверно выше, чем при использовании монотерапии такролимусом ($5,7 \pm 0,91$ ммоль/л против $4,01 \pm 1,21$ через 12 мес. наблюдения и $5,52 \pm 1,51$ ммоль/л против $4,58 \pm 0,72$ у пациентов на терапии 120 мес.). Из 21 чел. с анамнезом ГЦР рецидив или прогрессирование произошло у 6 пациентов (30%), что зависело от исходного уровня АФП перед ТП – $429,2 \pm 306,9$ Ме/мл ($Z = 4,2$, $p = 0,0001$). Жесткость печени, измеренная однократно в конечной точке ретроспективного исследования, составила $4,8 \pm 1,8$ кРа (F0–1 по METAVIR). **Заключение.** Длительное применение поддерживающей иммуносупрессивной терапии после ТП, сочетающей прием низких доз такролимуса пролонгированного действия с эверолимусом, безопасно, профилактирует нефротоксичность ингибиторов кальциневрина (ИКН), не предотвращает рецидив ГЦР, который зависит от биологической активности опухоли.

Ключевые слова: трансплантация печени, эверолимус, такролимус пролонгированного действия, скорость клубочковой фильтрации, гиперхолестеринемия, жесткость печени, альфа-фетопротейн.

Для корреспонденции: Герасимова Ольга Анатольевна. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70. Тел. (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru, oa_gerasimova@rrcrst.ru

Corresponding author: Olga Gerasimova. Address: 70, Leningradskaya str., Pesochnyy, St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru, oa_gerasimova@rrcrst.ru

OPTIMIZING MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

O.A. Gerasimova¹, N.V. Marchenko^{1, 2}, I.I. Tileubergenov¹, V.N. Zhuykov¹

¹ Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to justify the rational selection of maintenance immunosuppressive therapy following liver transplantation (LT). **Materials and methods.** The study included 42 recipients of deceased donor liver grafts, observed for periods ranging from 1 month to 15 years LT. The mean age at transplantation was 49.4 ± 7.0 years. All patients received everolimus in combination with low-dose extended-release tacrolimus. Indications for everolimus therapy were tacrolimus-induced nephrotoxicity ($n = 13$), history of hepatocellular carcinoma (HCC, $n = 21$), and development of *de novo* malignancies at non-hepatic sites ($n = 8$). Target trough concentrations were 2–3 ng/mL for tacrolimus and 3–8 ng/mL for everolimus. Adverse events of everolimus and serum cholesterol dynamics were assessed at 12, 36, 60, and 120 months after conversion to this regimen, and compared with data from 20 randomly selected recipients maintained on tacrolimus monotherapy. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI equation at the same time points. Liver stiffness (kPa) was measured by transient elastography once at study completion. In patients with a history of HCC, baseline alpha-fetoprotein (AFP) levels were also taken into account. **Results.** Long-term use of everolimus with low-dose extended-release tacrolimus did not impair renal function (baseline GFR: 84.13 ± 16.70 mL/min/1.73 m²; final GFR: 84.99 ± 21.30 mL/min/1.73 m²). However, serum cholesterol levels were consistently higher compared with tacrolimus monotherapy (12 months: 5.7 ± 0.91 vs 4.01 ± 1.21 mmol/L; 120 months: 5.52 ± 1.51 vs 4.58 ± 0.72 mmol/L). Among 21 patients with a history of HCC, recurrence or progression occurred in 6 patients (30%), which was associated with elevated baseline AFP levels prior to LT (429.2 ± 306.9 U/mL; $Z = 4.2$, $p = 0.0001$). Liver stiffness, assessed once at the endpoint of the retrospective study, averaged 4.8 ± 1.8 kPa, corresponding to F0–1 by the METAVIR scale. **Conclusion.** Long-term maintenance therapy with everolimus combined with low-dose extended-release tacrolimus after LT is safe and helps mitigate calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity. Nevertheless, this regimen does not prevent recurrent HCC, which depends on the biological activity of the tumor.

Keywords: liver transplantation, everolimus, extended-release tacrolimus, glomerular filtration rate, hypercholesterolemia, liver stiffness, alpha-fetoprotein.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении десятилетий достижения в трансплантологии были связаны с разработкой новых лекарств, как это было в случае циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, микофенолата мофетила, тимоглобулина и антагонистов рецепторов интерлейкина-2. К сожалению, в последнее десятилетие клинические исследования новых молекул претерпели неудачи, а кроме того, развивался рынок дженериков, создав как экономические выгоды, так и трудности при выборе одного из нескольких и чередовании приема разных наименований, часть из которых не была тщательно изучена [1]. Это не относится к эверолимусу и микофеноловой кислоте, которые прошли клинические исследования и считаются полноценными иммуносупрессантами [2]. Ингибиторы кальциневрина (ИКН), в большинстве случаев такролимус, продолжают играть ключевую роль в схемах поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации печени (ТП) [3, 4]. Сохраняется неопределенность относительно рационального режима поддерживающей иммуносупрессии, поскольку,

по данным метаанализов, не удается доказать преимущества какой-либо комбинации препаратов [5].

Однако хорошо известно о развитии хронической нефротоксичности при длительном их применении, которая негативно влияет на жизненный прогноз [3, 6]. Одной из стратегий профилактики повреждения почек является минимизация доз такролимуса в сочетании с приемом блокаторов пролиферативного сигнала (mTOR) [3, 7]. Кроме того, эверолимус, обладая антипролиферативными эффектами, назначается реципиентам трансплантата печени с анамнезом гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) или при выявлении злокачественных новообразований (ЗНО) внепеченочной локализации *de novo* [8]. Таким образом, формируется когорта пациентов, для которых предпочтительной схемой поддерживающей иммуносупрессии является сочетание низких доз ИКН и mTOR-ингибиторов.

Исходя из указанных сведений и результатов ранее проведенных исследований, где доказана эффективность пролонгированной формы такролимуса после ТП, авторы обобщили опыт длительного использования низких доз такролимуса пролонгирован-

ного действия и эверолимуса у реципиентов трансплантата печени, наблюдавшихся в одном центре. Поскольку подобных исследований немного [9, 10], демонстрация эффективности именно такой схемы иммуносупрессии может внести определенный вклад в решение проблемы длительного выживания реципиентов после ТП. Поэтому целью исследования стало обоснование рационального выбора схемы иммуносупрессии в отдаленном периоде после ТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включили данные наблюдения за 42 реципиентами трансплантата печени из амбулаторного центра трансплантологии в сроки от 1 до 15 лет после ТП. Из них 16 мужчин, 26 женщин, средний возраст на момент ТП составил $49,4 \pm 7,0$ года, ретроспективный анализ завершен к концу 2023 г. У всех реципиентов было обосновано назначение эверолимуса начальными признаками нефротоксичности (13 чел.), ГЦР в анамнезе (21 чел.), ЗНО внепеченочной локализации *de novo* (8 чел.) – рис. 1. Эверолимус назначали в сроки не ранее 1 мес. после ТП. Стартовая суточная доза эверолимуса составила 3 мг. Далее дозу титровали под контролем концентрации его в крови, целевая концентрация составила 3–8 нг/мл. Концентрацию такролимуса поддерживали на уровне 2 нг/мл. Концентрацию такролимуса и эверолимуса определяли на автоматическом биохимическом анализаторе.

Эффективность иммуносупрессии оценивали по основным показателям крови: билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, креатинин, мочевины.

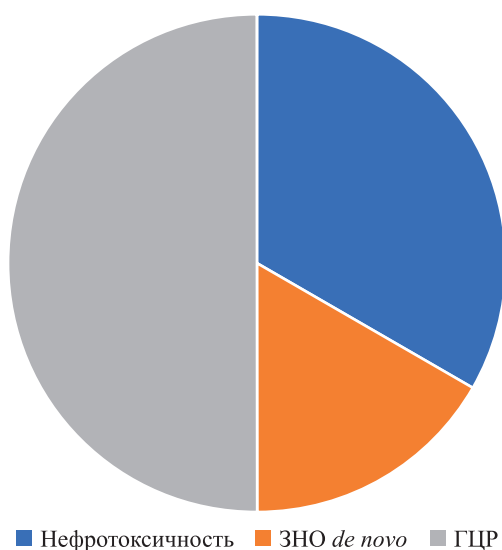


Рис. 1. Распределение пациентов по причине конверсии на эверолимус

Fig. 1. Distribution of patients according to the indication for conversion to everolimus

Оценивали наличие или отсутствие протеинурии, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м²).

Ретроспективно удалось оценить только уровень общего холестерина в крови с сравнением с группой реципиентов из случайной выборки в 20 чел., получавших монотерапию стандартными дозами такролимуса пролонгированного действия и не имевших дисфункции трансплантата.

Уровень альфа-фетопroteина (АФП) определяли перед ТП у пациентов с ГЦР.

На аппарате Fibroskan-430Mini методом транзитной эластографии оценивали жесткость печени в кРа ко времени завершения исследования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica for Windows, v. 14. Использовали методы дискриптивной и непараметрической статистики, для оценки межгрупповых различий применили коэффициент Манна–Уитни, зависимости показателей в исследуемой группе оценивали по значению коэффициента Спирмена, достоверными считали данные с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При целевых концентрациях эверолимуса 3–8 нг/мл и такролимуса не более 3 нг/мл средние значения поддерживающих доз к завершению этапа наблюдения составили $2,75 \pm 0,4$ и $2,1 \pm 0,9$ мг/сут соответственно (табл. 1).

Длительное наблюдение за функциональным состоянием трансплантата печени не выявило существенных отклонений от нормы основных показателей (билирубин, АЛТ, АСТ) в точках измерения 12, 36, 60 и 120 мес. использования данной схемы иммуносупрессии. Нежелательные явления, которые зафиксированы, не носили угрожающего для трансплантата и реципиента характера, своевременно корректировались назначением препаратов железа в случае анемии, коррекции доз иммуносупрессивных агентов (рис. 2).

Наиболее частым осложнением терапии была гиперхолестеринемия – с частотой в 28,5%. Средний уровень общего холестерина в начале и за все время наблюдения существенно не изменился (рис. 4), со-

Таблица 1

Средние поддерживающие дозы иммуносупрессивных препаратов
Average maintenance doses and target immunosuppressant concentrations

Препарат	Стартовая доза, мг	Средняя поддерживающая доза, мг/сут	Концентрация, нг/мл
Эверолимус	3	$2,75 \pm 0,4$	3–8
Такролимус		$2,1 \pm 0,9$	2–3

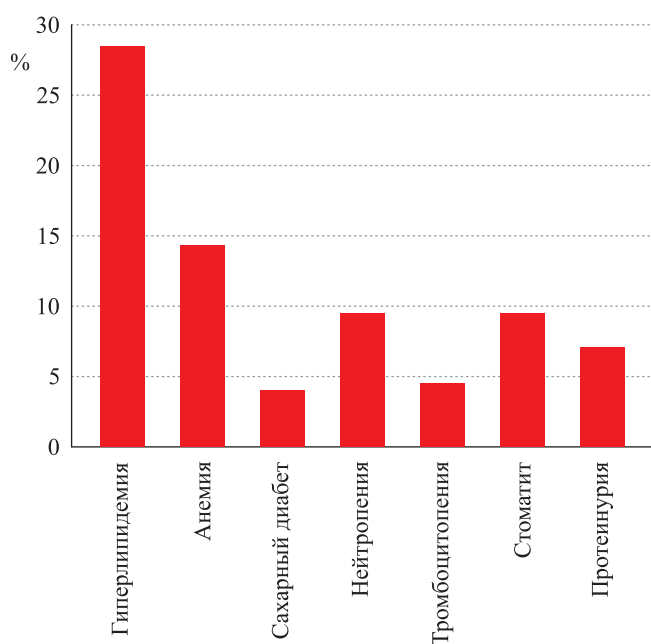


Рис. 2. Доля нежелательных явлений при длительном использовании комбинации эверолимуса и низких доз такролимуса пролонгированного действия

Fig. 2. Proportion of adverse events during long-term therapy with everolimus combined with low-dose extended-release tacrolimus

ставляя вначале $5,69 \pm 1,19$ ммоль/л, у тех, кто получал изучаемую схему 10 лет – $5,52 \pm 1,51$ ммоль/л. Таким образом, мы подтверждаем негативное влияние эверолимуса на уровень холестерина в крови и доказываем его, сравнивая со случайной выборкой 20 пациентов, длительно получавших монотерапию такролимусом, с нормальной функцией трансплантата печени (табл. 2). Различия были достоверными за все время наблюдения. Всем пациентам с гиперхолестеринемией был рекомендован длительный прием статинов. Несмотря на рекомендованный прием статинов, некоторые пациенты отказывались их принимать, поэтому показатели холестерина в целом оставались неудовлетворительными, хотя в подгруппе из 10 человек, принимавших статины, уровень холестерина в периферической крови не превышал допустимых значений, составляя через 10 лет $4,73 \pm 0,31$ ммоль/л.

За время наблюдения от 12 до 120 мес. средние значения креатинина, СКФ оставались в допустимых пределах (рис. 3). Так, через год применения схемы «эверолимус + низкие дозы пролонгированного такролимуса» СКФ была $84,13 \pm 16,70$ мл/мин/1,73 м², через 3 и 5 лет – $91,15 \pm 14,17$ и $84,92 \pm 17,72$ мл/мин/1,73 м² соответственно, а у тех, кто достиг

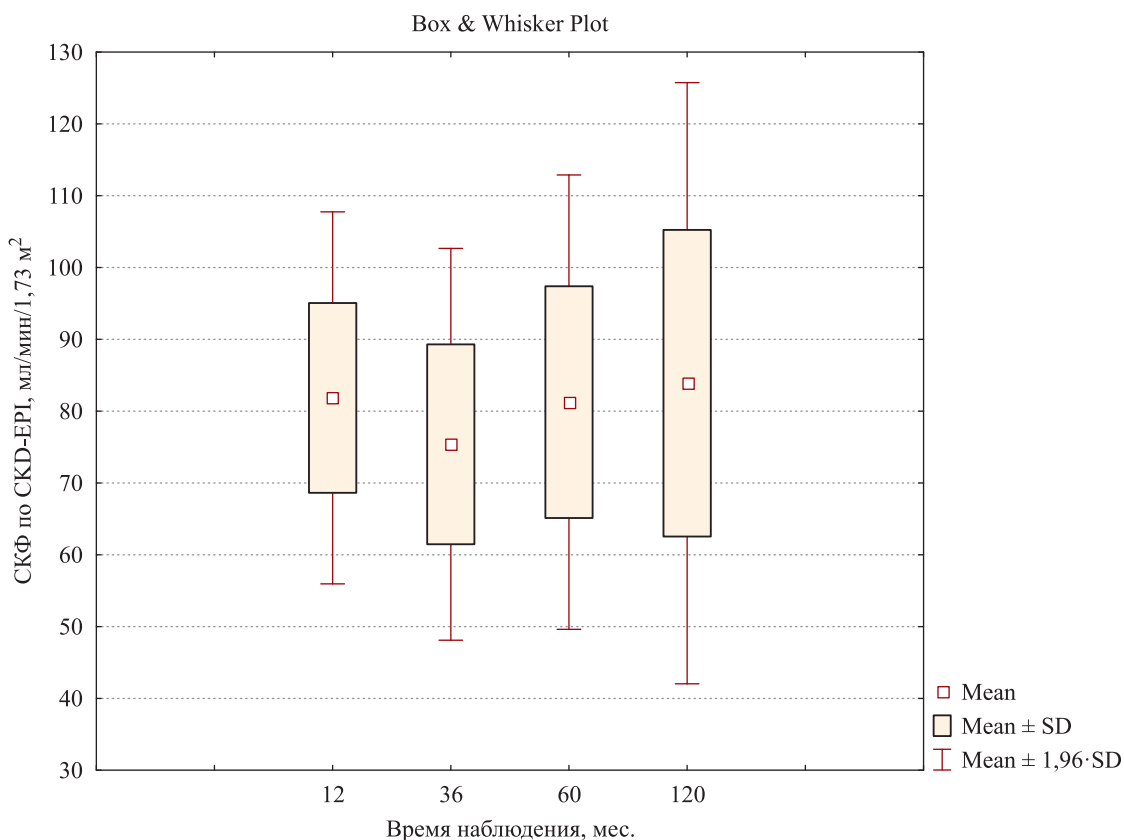


Рис. 3. Динамика почечной функции на фоне приема такролимуса пролонгированного действия в низкой дозе и эверолимуса

Fig. 3. Dynamics of renal function in patients receiving low-dose extended-release tacrolimus with everolimus

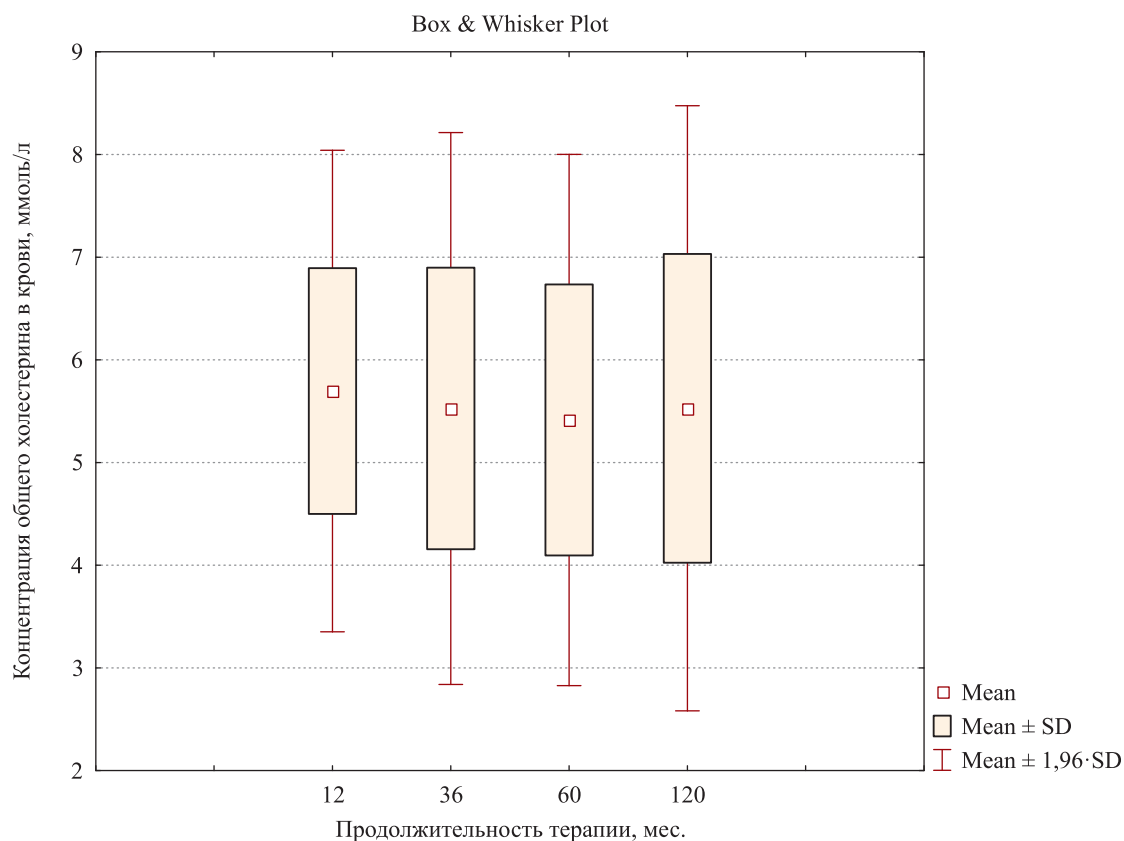


Рис. 4. Динамика общего холестерина в крови у пациентов, длительно принимавших эверолимус и такролимус пролонгированного действия в редуцированной дозе

Fig. 4. Dynamics of total serum cholesterol in patients receiving long-term therapy with everolimus and low-dose extended-release tacrolimus

Таблица 2

Сравнительная динамика содержания холестерина в крови у реципиентов, получавших разные схемы иммуносупрессии

Comparative dynamics of blood cholesterol levels in liver transplant recipients under different immunosuppressive regimens

Схема	Срок применения, мес.			
	12	36	60	120
Такролимус + эверолимус	5,7 ± 0,91*	5,52 ± 1,32**	5,4 ± 1,38*	5,52 ± 1,51**
Такролимус	4,01 ± 1,21	4,11 ± 0,82	4,34 ± 0,90	4,58 ± 0,72

* – p < 0,05; ** – p < 0,01.

10-летнего порога наблюдения – 84,99 ± 21,30 мл/мин/1,73 м².

Из 21 человека с анамнезом ГЦР на фоне данного режима поддерживающей иммуносупрессии рецидив или прогрессирование произошли у 6 пациентов (30%) в различные сроки после ТП. Средний уровень АФП перед ТП был 429,2 ± 306,9 Ме/мл (макс. – 1500, мин. – 3,6 Ме/мл).

Рецидив оказался зависимым от исходного уровня АФП (Z = 4,2, p = 0,0001).

Проведенное однократное исследование плотности печени на фоне анализируемой схемы иммуносупрессии косвенно подтвердило ее эффективность, т. к.

фиброза не выявили, среднее значение – 4,8 ± 1,8 kPa (F0–1 по METAVIR).

ОБСУЖДЕНИЕ

В обзорном исследовании Pavel Trunečka [2] проведен анализ публикаций поздней конверсии с такролимуса двукратного приема на его пролонгированную форму, доказано, что переход на такролимус пролонгированного действия следует признать оправданным, поскольку последний вариант более удобен в использовании, и таким образом, улучшается соблюдение режима приема лекарств, более того, улучшается выживаемость пациентов. Одна-

ко в обсуждаемой группе пациентов было показано назначение эверолимуса как второго компонента, который требует двукратного приема, поэтому данный аргумент не имел принципиального значения. Тем не менее длительный прием пролонгированной формы такролимуса способствует более стабильной концентрации его в крови, что подтверждается данными большинства исследователей [11].

На основании данных двух рандомизированных исследований [12], включивших 772 реципиента печени, из них 488 – от посмертного донора (H2304) и 284 – от родственного донора (H2307), объединенных для оценки эффективности и безопасности эверолимуса с низкой дозой такролимуса по сравнению со стандартной схемой приема такролимуса за 24 месяца наблюдения, сделан вывод о сопоставимости двух схем по совокупной эффективности, при оценке частоты отторжения, подтвержденного биопсией, потере трансплантата или смерти (9,8% против 10,8%; $p = 0,641$). По влиянию на почечную функцию, оцененную по снижению СКФ через 24 мес. после рандомизации, предпочтительней оказалась схема с эверолимусом ($-8,37$ мл/мин/ $1,73$ м² против $-13,40$; $p = 0,001$). В нашем же исследовании, значительно превышающем по срокам наблюдения предыдущее, но включившем небольшое число пациентов, редукции СКФ не выявили. Так, через 12 мес. после конверсии средняя СКФ была $84,13 \pm 16,70$ мл/мин, а у тех, кто получал редуцированную дозу такролимуса пролонгированного действия 120 и более мес. – $84,99 \pm 21,30$ мл/мин. Вероятно, такую благополучную ситуацию можно связать с анализом малой группы и тщательным контролем за пациентами.

По данным исследований, у пациентов, перенесших ТП по поводу ГЦР, вне Миланских критериев, количество рецидивов ГЦР было ниже, хотя и не было статистически значимым при приеме эверолимуса (5,9% [1 из 17] против 23,1% [6 из 26], $p = 0,215$), в то время как у пациентов в рамках Миланских критериев они были сопоставимы, независимо от уровня АФП перед ТП [12]. Авторы этого сравнительного исследования пришли к выводу о необходимости дальнейших долгосрочных исследований.

Принято считать, что уровень АФП более 400 Ме/мл определяет высокий риск рецидива ГЦР [13]. Что касается рецидивов ГЦР в нашем исследовании, то уровень АФП, измеренный до ТП, однозначно влиял на вероятность рецидива ($Z = 4,2$, $p = 0,0001$), его значения колебались в больших пределах – от нормальных до 1500 Ме/мл (среднее значение – $429,2 \pm 306,9$ Ме/мл).

В недавней обзорной публикации S. Poudel et al. [14] обобщен опыт использования различных схем поддерживающей иммуносупрессии, с целью минимизации токсических эффектов рекомендована монотерапия ИКН или mTOR у стабильных пациен-

тов, а модификацию терапии следует рассматривать при наличии ренальной дисфункции, протеинурии, сочетая mTOR с низкими дозами ИКН. У пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде надо стремиться к минимизации и даже отмене иммуносупрессии, особенно для профилактики рецидива ГЦР. Однако такой подход опасен развитием необратимого отторжения, потерей трансплантата, поэтому применяемая в нашем исследовании схема может быть признана рациональным выбором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученный опыт назначения поддерживающей иммуносупрессивной терапии после ТП, сочетающей прием низких доз такролимуса пролонгированного действия с эверолимусом, позволяет заключить, что данная схема является безопасной, сохраняющей удовлетворительную функцию трансплантированной печени и собственных почек реципиента. Наиболее частым осложнением при длительном приеме эверолимуса является гиперхолестеринемия, которая поддается коррекции современными гиполипидемическими препаратами.

К сожалению, назначение такой схемы иммуносупрессии не предотвращает рецидив ГЦР у пациентов после ТП. Очевидно, ведущую роль в прогнозе играют биологическая активность опухоли и приверженность к критериям отбора, принятым в трансплантационном центре. Возможно, требуются большие профилактические дозы эверолимуса, но это требует дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Van Gelder T. ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*. 2011 Dec; 24 (12): 1135–1141. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01378.x. PMID: 22032583.
2. Trunečka P. Once-daily tacrolimus in liver transplantation: a ‘me-too drug’, or a therapeutic advantage. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Apr; 22 (2): 118–122. doi: 10.1097/MOT.0000000000000387. PMID: 28079558.
3. Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Everolimus: a guide to its use in liver transplantation. *BioDrugs*. 2013 Aug; 27 (4): 407–411. doi: 10.1007/s40259-013-0041-6. PMID: 23696253.
4. Abaalkhail FA, Al Sebayel MI, Shagrani MA, O’Hali WA, Almasri NM, Alalwan AA et al. Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021 Sep; 42 (9): 927–968. doi: 10.15537/smj.2021.42.9.20210126. PMID: 34470833; PMCID: PMC9280503.

5. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 31; 3 (3): CD011639. doi: 10.1002/14651858.CD011639.pub2.
6. De Simone P, Fagioli S, Cescon M, De Carlis L, Tisone G, Volpes R, Cillo U. Consensus Panel. Use of Everolimus in Liver Transplantation: Recommendations From a Working Group. *Transplantation*. 2017 Feb; 101 (2): 239–251. doi: 10.1097/TP.0000000000001438.
7. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020 Jun-Aug; 46–47: 101681. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101681. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33158467.
8. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Fagioli S, Lupo F et al. Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group. *Hepatol Int*. 2020 Dec; 14 (6): 930–943. doi: 10.1007/s12072-020-10091-5. Erratum in: *Hepatol Int*. 2021 Jun; 15 (3): 831. PMID: 33099753; PMCID: PMC7803715.
9. Mulder MB, van Hoek B, van den Berg AP, Polak WG, Alwayn IPJ, de Jong KP et al. Three-year results of renal function in liver transplant recipients on low-dose sirolimus and tacrolimus: a multicenter, randomized, controlled trial. *Liver Transpl*. 2023 Feb 1; 29 (2): 184–195. doi: 10.1097/LVT.0000000000000003. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36668691.
10. Trunečka P, Klempnauer J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao A et al. DIAMOND† study group. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens – The DIAMOND Study. *Am J Transplant*. 2015 Jul; 15 (7): 1843–1854. doi: 10.1111/ajt.13182. PMID: 25707487; PMCID: PMC5024030.
11. Dumortier J, Duvoux C, Dubel L, Bazin F, Houssel-Debry P. A Multicenter, Prospective, Observational Study of Conversion from Twice-Daily Immediate-Release to Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus in Liver Transplant Recipients in France: The COBALT Study. *Ann Transplant*. 2019 Aug 27; 24: 506–516. doi: 10.12659/AOT.916041. PMID: 31451681; PMCID: PMC6728630.
12. Lee SG, Jeng LB, Saliba F, Singh Soin A, Lee WC, De Simone P et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in liver transplant recipients: 24-month results from the pooled analysis of 2 randomized controlled trials. *Transplantation*. 2021 Jul 1; 105 (7): 1564–1575. doi: 10.1097/TP.0000000000003394. PMID: 33741847; PMCID: PMC8221719.
13. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar; 76 (3): 681–693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082.
14. Poudel S, Gupta S, Saigal S. Basics and Art of Immunosuppression in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2024 May-Jun; 14 (3): 101345. doi: 10.1016/j.jceh.2024.101345. PMID: 38450290; PMCID: PMC10912712.

Статья поступила в редакцию 21.02.2025 г.

The article was submitted to the journal on 21.02.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-31-40

ВЛИЯНИЕ ВИДА ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ НА ПЕРВЫЕ ДВА ГОДА ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА

В.А. Бердинский¹, Е.С. Иванова¹, В.Е. Виноградов¹, Н.Ф. Фролова¹, О.Н. Котенко¹,
Л.Ю. Артюхина¹, И.В. Дмитриев², П.А. Дроздов³

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

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Трансплантация почки (ТП) является предпочтительным вариантом лечения пациентов с терминальной ХПН (ТХПН), поскольку обеспечивает увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Многочисленные наблюдательные исследования анализировали связь гемодиализа (ГД) и перитонеального диализа (ПД) с исходами ТП. **Цель:** оценка влияния вида предшествующего диализа на первые два года посттрансплантационного периода. **Материалы и методы.** В исследование вошли 95 реципиентов почечного трансплантата (ПТ), которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 45 пациентов, получавших ПД (группа ПД); 2-я группа – 50 пациентов, получавших ГД (группа ГД). Пациенты выделенных групп не различались по возрасту, длительности диализа и режиму иммуносупрессивной терапии. Средний срок наблюдения пациентов составил $19,4 \pm 6,4$ мес. **Результаты.** Отсроченная функция ПТ несколько реже наблюдалась у пациентов группы ПД – 17,8%, чем у пациентов ГД – 34% ($p = 0,08$). Пациенты группы ГД статистически значимо чаще нуждались в повторных госпитализациях, медиана количества которых в их группе составила 2,24 [1; 3], а у пациентов ПД – 1,9 [0; 2,5] ($p = 0,01$). Инфекции чаще развивались у пациентов ГД, чем у пациентов ПД (62% по сравнению с 42%, $p = 0,005$). При этом у группы ГД значимо чаще наблюдались бактериальные инфекции: 63% по сравнению с 43% ($p = 0,0001$), а вирусные и грибковые инфекции определялись примерно с одинаковой частотой в группах ПД и ГД ($p > 0,2$). Пациенты выделенных групп не различались по частоте развития отторжения. Двухлетняя выживаемость ПТ и пациентов в группах ПД и ГД статистически значимо не различалась (91 и 94% соответственно, $p = 0,8$; 94 и 96% соответственно, $p = 0,9$), как и уровни креатинина крови и суточной протеинурии к концу наблюдения ($p = 0,7$ и $p = 0,3$ соответственно). **Заключение.** В нашем исследовании у пациентов с предшествующим лечением ПД наблюдаются несколько лучшие исходы после ТП в виде достоверного снижения частоты повторных госпитализаций и инфекционных осложнений, а также тенденции к более низкой частоте отсроченной функции ПТ при отсутствии различий в выживаемости ПТ и летальности пациентов в первые два года после ТП.

Ключевые слова: трансплантация почки, перитонеальный диализ, гемодиализ.

Для корреспонденции: Иванова Екатерина Сергеевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная д. 3.
Тел. (499) 196-17-94. E-mail: katerineiv@mail.ru

Corresponding author: Ekaterina Ivanova. Address: 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 196-17-94. E-mail: katerineiv@mail.ru

EFFECT OF PRE-TRANSPLANT DIALYSIS MODALITY ON OUTCOMES IN THE FIRST TWO YEARS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

V.A. Berdinsky¹, E.S. Ivanova¹, V.E. Vinogradov¹, N.F. Frolova¹, O.N. Kotenko¹, L.Yu. Artyukhina¹, I.V. Dmitriev², P.A. Drozdov³

¹ Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

² Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russian Federation

³ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

Kidney transplantation (KT) is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease (ESRD), offering superior survival and quality of life compared with dialysis. Several observational studies have investigated the influence of hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) on post-transplant outcomes. **Objective:** to assess the effect of dialysis modality prior to KT on outcomes during the first two years after transplantation. **Materials and methods.** The study included 95 KT recipients, divided into two groups: (1) patients previously treated with PD (n = 45) and (2) patients previously treated with HD (n = 50). The groups were comparable in age, dialysis duration, and immunosuppressive therapy regimens. The mean follow-up period was 19.4 ± 6.4 months. **Results.** Delayed graft function (DGF) occurred less frequently in the PD group (17.8%) compared with the HD group (34%), although the difference did not reach statistical significance (p = 0.08). Patients in the HD group required significantly more rehospitalizations, with a median of 2.24 [1–3] compared to 1.9 [0–2.5] in the PD group (p = 0.01). Infectious complications were also more common among HD patients (62% vs 42%, p = 0.005). In particular, bacterial infections occurred significantly more often in the HD group (63% vs 43%, p = 0.0001), whereas viral and fungal infections were detected at similar frequencies in both groups (p > 0.2). The incidence of graft rejection was comparable between groups. Two-year graft survival (91% in PD vs 94% in HD, p = 0.8) and patient survival (94% in PD vs 96% in HD, p = 0.9) did not differ significantly. Likewise, serum creatinine and daily proteinuria at the end of follow-up showed no statistically significant differences (p = 0.7 and p = 0.3, respectively). **Conclusion.** In this study, patients who received PD prior to transplantation showed more favorable post-transplant outcomes, including a significantly lower frequency of rehospitalizations and infectious complications, as well as a trend toward reduced DGF. However, two-year graft and patient survival were similar between the PD and HD groups.

Keywords: kidney transplantation, peritoneal dialysis, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий число пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), которым требуется заместительная почечная терапия (ЗПТ), существенно возросло [1]. Трансплантация почки (ТП) является предпочтительным вариантом лечения пациентов с ТХПН, поскольку она обеспечивает существенные преимущества с точки зрения улучшения продолжительности и качества жизни, а также снижения расходов на здравоохранение [2].

Большинству пациентов с ТХПН не удается выполнить додиализную ТП из-за дефицита донорских органов, позднего направления к нефрологу или текущих медицинских и/или финансовых барьеров. В этих обстоятельствах требуется начинать один из вариантов диализной терапии. Однако преимущества и недостатки различных методов диализа и результаты после трансплантации остаются спорными. Учитывая трудности в рандомизации метода диализа, многочисленные наблюдательные исследования сравнили связь гемодиализа (ГД) и перитонеального диализа (ПД) с исходами после ТП [3–9]; однако ре-

зультаты этих исследований были неубедительными. По данным большинства исследований, опубликованных на сегодняшний день, сохраняется клиническое равновесие относительно связи метода диализа с краткосрочными (т. е. функция трансплантата и осложнения) и долгосрочными (т. е. выживаемость пациента и сердечно-сосудистые события) результатами после ТП. Целью нашего исследования стала оценка влияния предшествующего вида диализа на первые два года посттрансплантационного периода. В настоящей работе представлены первые данные, полученные в рамках нового научно-практического проекта в сфере здравоохранения и медицины «Применение инновационных подходов к расширению листа ожидания донорской почки, подготовке пациентов к трансплантации (включая больных тромботической микроангиопатией – ТМА) и ведению реципиентов в ранний посттрансплантационный период».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 95 реципиентов почечного трансплантата (ПТ), 54 мужчины и 41 женщина в возрасте от 21 года до 73 лет (средний

возраст $45,2 \pm 12,0$ года), которым была выполнена ТП в период с января 2021-го по июнь 2022 г., наблюдавшихся на базе МГНПЦ нефрологии и патологии трансплантированной почки ГКБ № 52.

Критериями не включения в исследование являлись: повторная ТП, сочетанная трансплантация (почка + другой орган), длительность заместительной почечной терапии (ЗПТ) более 5 лет, конверсия с ПД на ГД и наоборот.

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от вида ЗПТ перед ТП: 1-я группа – 45 пациентов, получавших ПД (группа ПД); 2-я группа – 50 пациентов, получавших ГД (группа ГД). В группе ГД больше было мужчин (68% по сравнению с 44%, $p = 0,02$). Пациенты выделенных групп не различались по возрасту на момент выполнения ТП: средний возраст пациентов в группе ПД составил $45,3 \pm 11,9$ года, в группе ГД – $45,1 \pm 12,2$ года ($p = 0,9$) (табл. 1). Также пациенты не различались по длительности ЗПТ до ТП, по индукционной и базисной иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Длительность ЗПТ в группе ПД составила 15,3 [5,7; 24,9] мес., в группе ГД – 21,6 [9,3; 39,1] мес. ($p = 0,08$). У большинства пациентов индукционная ИСТ проводилась базиликсимабом (ПД – 93%, ГД – 94%). В качестве базисной ИСТ у всех пациентов была трехкомпонентная терапия: кортикостероид + ингибитор кальциневрина + микофеноловая кислота/эверолимус. В качестве ингибитора кальциневрина большинство пациентов принимали такролимус (ПД – 93%, ГД – 92%, $p = 0,8$). Все пациенты группы ПД и 98% пациентов группы ГД принимали микофеноловую кислоту ($p = 0,3$), 2% в группе ГД принимали эверолимус.

Средний срок наблюдения пациентов составил $19,4 \pm 6,4$ мес. Проводилась оценка частоты первичной или отсроченной функции ПТ, повторных госпитализаций, инфекционных осложнений, отторжения

ПТ, уровней креатинина крови и суточной протеинурии (СПУ) к концу наблюдения. Первичная функция ПТ определялась как отсутствие необходимости в проведении диализа после ТП, отсроченная функция ПТ – необходимость проведения диализа в течение 7 дней после ТП. Оценивались все повторные госпитализации пациентов после первичной госпитализации для ТП, за исключением госпитализаций, связанных с плановыми манипуляциями (удаление катетера для ПД, удаление тоннельного центрального венозного катетера, удаление мочеточникового стента ТП, лигирование артериовенозной фистулы, плановые офтальмологические и гинекологические операции). Анализ инфекционных осложнений проводился среди тех случаев, которые потребовали госпитализации пациентов в стационар для лечения. Под отторжением ПТ подразумевались только гистологически подтвержденные случаи отторжения. Функция ПТ оценивалась по уровню креатинина крови и СПУ к концу наблюдения пациентов.

Статистический анализ выполнен на базе пакета IBM Statistics SPSS v.23. Количественные данные представлены средним значением со стандартным отклонением при нормальном распределении или медианой с процентилем при отклонении распределения от нормального. Для частотного анализа между двумя независимыми выборками использовался точный критерий Фишера при анализе номинальных данных, при анализе количественных данных – критерий Манна–Уитни. Для расчета выживаемости пациентов и трансплантатов использовали метод Каплана–Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе начальной функции ПТ в группе ПД отсроченная функция наблюдалась у 8 пациентов

Таблица 1

Клинические и демографические данные пациентов групп ПД и ГД
Clinical and demographic characteristics of patients in the PD and HD groups

	Группа ПД (n = 45)	Группа ГД (n = 50)	p
Пол, М	20 (44%)	34 (68%)	0,02*
Возраст на момент ТП, лет	$45,3 \pm 11,9$	$45,1 \pm 12,2$	0,9
Длительность ЗПТ до ТП, мес.	15,3 [5,7; 24,9]	21,6 [9,3; 39,1]	0,08
Индукционная ИСТ:			
метилпреднизолон	3 (7%)	0	>0,8
базиликсимаб	42 (93%)	47 (94%)	>0,8
антитимоцитарный иммуноглобулин	0	3 (6%)	>0,8
Базисная ИСТ:			
такролимус	42 (93%)	46 (92%)	0,8
ММФ	45 (100%)	49 (98%)	0,3

* – статистически значимые различия.

* – statistically significant differences.

(17,8%), в группе ГД – у 17 пациентов (34%) ($p = 0,08$).

Пациенты группы ГД значительно чаще требовали госпитализаций: медиана количества повторных госпитализаций за период наблюдения в их группе составила 2,24 [1; 3], а в группе ПД – 1,9 [0; 2,5] ($p = 0,01$). Спектр всех причин госпитализаций пациентов представлен в табл. 2.

В большинстве случаев причиной госпитализации являлись инфекции, при этом статистически значительно чаще инфекции развивались в группе ГД, чем в группе ПД (69 госпитализаций (63%) по сравнению с 28 госпитализациями (46%), $p = 0,005$). В сравнении с группой ПД в группе ГД значительно чаще наблюдались бактериальные инфекции – 43 эпизода (63%) по сравнению с 12 эпизодами (43%), $p = 0,0001$ (рис. 1, а). А в группе ПД несколько чаще встречались вирусные инфекции – 14 случаев (50%) по сравнению с 20 случаями (29%), однако эта разница не достигала статистической значимости ($p = 0,5$). Грибковые инфек-

ции примерно с одинаковой частотой определялись в группах ПД и ГД: 2 (7%) и 6 (8%) соответственно ($p = 0,2$).

При анализе нозологических причин инфекционных осложнений у пациентов наиболее частыми заболеваниями были пиелонефрит ПТ, пневмония, COVID-19, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (рис. 1, б). Пиелонефрит ПТ чаще наблюдался в группе ГД: 31 случай (45%) по сравнению с 6 случаями (21%), однако эта разница не достигала статистической значимости ($p = 0,058$). Пневмония также чаще встречалась в группе ГД (12 эпизодов (17%) по сравнению с 2 эпизодами (7%), $p = 0,09$). Примерно с одинаковой частотой причиной госпитализации был COVID-19: группа ПД – 7 случаев (25%) по сравнению с группой ГД – 18 случаев (26%), $p = 0,9$. Частота ЦМВ-инфекций была несколько больше у пациентов группы ПД – 5 случаев (18%) по сравнению с 5 случаями (7%), $p = 0,8$.

Таблица 2

Спектр причин госпитализаций в группах ПД и ГД
Causes of hospitalization in the PD and HD groups

Причина госпитализации	Группа ПД (61 госпитализация)	Группа ГД (110 госпитализаций)	p
Инфекции	28 (46%)	69 (63%)	0,005*
Биопсия ПТ	17 (28%)	17 (15%)	0,9
Хирургия	8 (13%)	8 (7%)	0,8
ССЗ	3 (5%)	4 (4%)	0,9
Другие	5 (8%)	12 (11%)	0,1
Всего	61 (100%)	110 (100%)	0,01*

* – статистически значимые различия.

* – statistically significant differences.

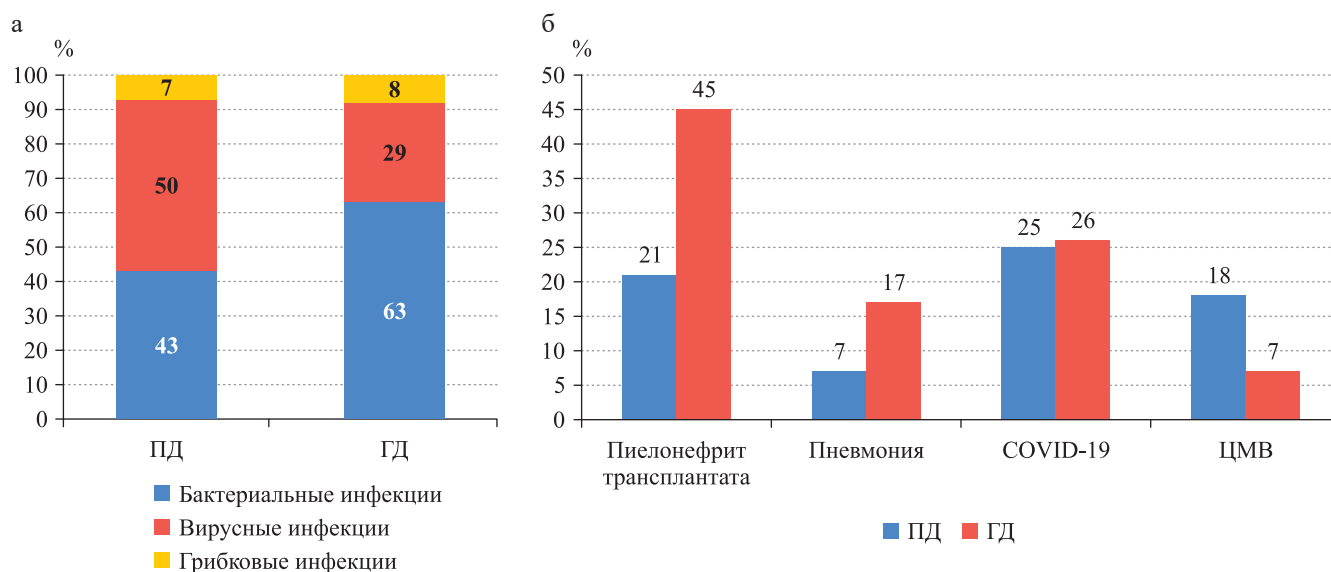


Рис. 1. Инфекционные осложнения у пациентов ПД и ГД: а – по этиологическому фактору; б – по заболеваниям

Fig. 1. Infectious complications in PD and HD patients: а – by etiological factor; б – by disease

Для выполнения биопсии ПТ потребовалось 17 госпитализаций (28%) пациентам группы ПД и 17 госпитализаций (15%) пациентам группы ГД ($p = 0,9$). Некоторым пациентам биопсия ПТ выполнялась повторно. Спектр выявленной патологии ПТ по результатам биопсии представлен на рис. 2. У одного пациента на биопсии ПТ могло выявиться одновременно несколько патологий. Пациенты выделенных групп не различались по частоте развития отторжения: так, клеточное отторжение было диагностировано у 3 пациентов группы ПД и 5 пациентов группы ГД, гуморальное отторжение – у 1 пациента группы ГД, смешанное отторжение определялось у 2 пациентов группы ПД и 2 пациентов группы ГД. Чаше других нозологий встречались интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА) – у 8 пациентов группы ПД и 7 пациентов группы ГД. Примерно с одинаковой частотой в группах наблюдался острый канальцевый некроз (ОКН) – 5 случаев в группе ПД и 4 случая в группе ГД. Реже встречались токсичность ингибиторов кальциневрина (СНИ), ВК-нефропатия, гипертонический нефроангиосклероз (ГНАС), IgA-нефропатия.

Хирургические вмешательства выполнялись 8 раз (13%) пациентам группы ПД и 8 раз (7%) пациентам группы ГД ($p = 0,8$). Среди хирургических причин госпитализаций в большинстве случаев пациентам требовалось проведение баллонной ангиопластики (БАП) и стентирования почечной артерии трансплантата (ПАТ) – 4 пациентам группы ПД и 2 пациентам группы ГД, а также чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС) трансплантата – 1 пациенту группы ПД и 3 пациентам группы ГД. Реже выпол-

нялись грыжесечение по поводу послеоперационной грыжи, нефрэктомия собственных почек, иссечение послеоперационного рубца (рис. 3).

Госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с одинаковой частотой наблюдались в группах ПД и ГД (рис. 4). У пациентов группы ГД было 2 госпитализации по поводу острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и его последствий, 1 госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) и 1 – по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП). У пациентов группы ПД было всего 3 госпитализации, обусловленные ССЗ, связанные с ОНМК, ОИМ и ФП.

Двухлетняя выживаемость ПТ в группах ПД и ГД составила 91 и 94% соответственно, $p = 0,8$ (рис. 5, а). Причиной потери ПТ в группе ПД являлись: первично не функционирующий ПТ, гуморальное отторжение, ВК-нефропатия. Среди причин утраты ПТ в группе ГД – первично не функционирующий ПТ, гуморальное отторжение, пиелонефрит ПТ с уросепсисом.

При анализе уровней креатинина крови и СПУ к концу срока наблюдения статистически значимых различий в выделенных группах обнаружено не было (рис. 6). Медиана уровня креатинина крови в группе ПД составила 144 [115; 190] мкмоль/л, в группе ГД – 138 [115; 171] мкмоль/л ($p = 0,7$). Медиана уровня СПУ в группе ПД – 0,09 [0,02; 0,1] г/сут, в группе ГД – 0,1 [0,02; 0,2] г/сут ($p = 0,3$).

Двухлетняя выживаемость пациентов групп ПД и ГД также статистически значимо не различалась и составляла 94 и 96% соответственно, $p = 0,9$ (рис. 5, б).

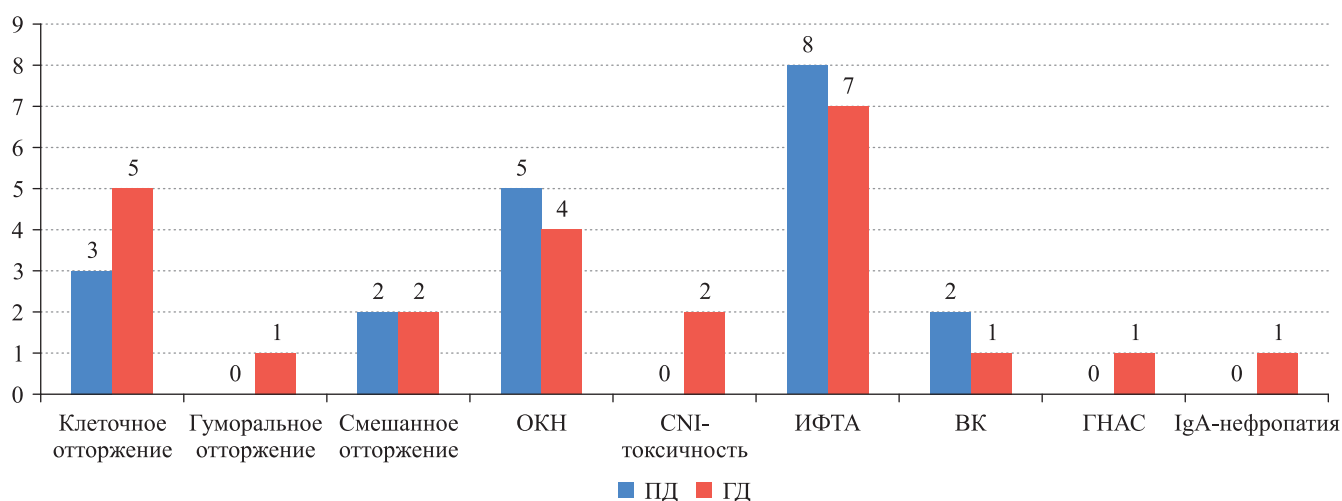


Рис. 2. Результаты биопсий ПТ в группах ПД и ГД. ОКН – острый канальцевый некроз; СНИ-токсичность – токсичность ингибиторов кальциневрина; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; ВК – поражение ВК-вирусом; ГНАС – гипертонический нефроангисклероз

Fig. 2. Results of KT biopsy in the PD and HD groups. ОКН – acute tubular necrosis; СНИ-токсичность – calcineurin inhibitor toxicity; ИФТА – interstitial fibrosis and tubular atrophy; ВК – ВК viral infection; ГНАС – hypertensive arteriolar nephrosclerosis

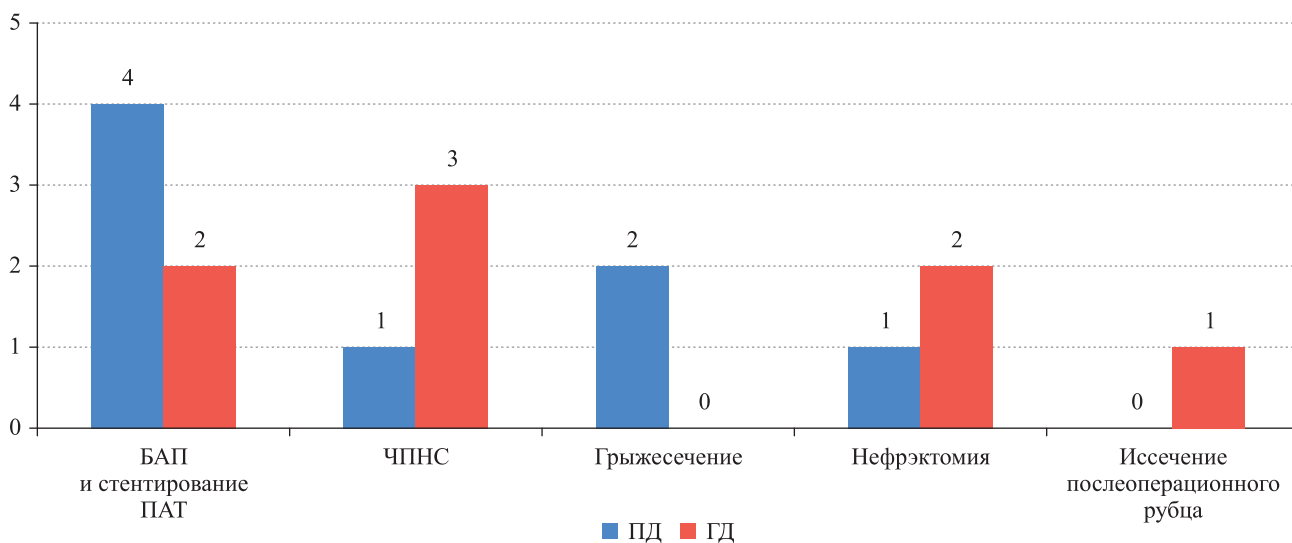


Рис. 3. Причина хирургических вмешательств в группах ПД и ГД

Fig. 3. Reason for surgical interventions in the PD and GD groups

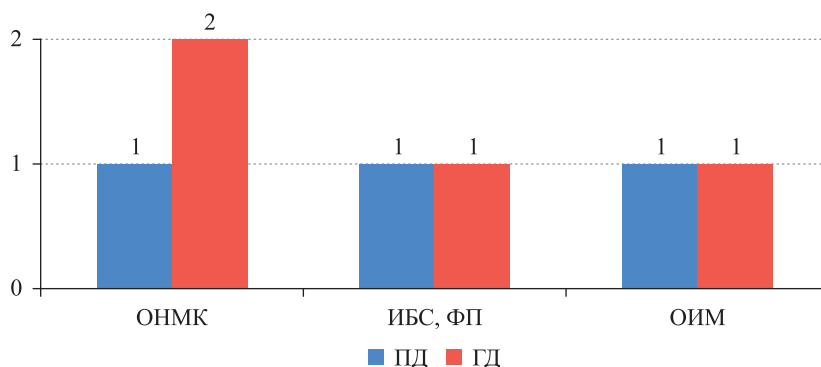


Рис. 4. Причина госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов ПД и ГД

Fig. 4. Causes of hospitalization with cardiovascular disease in PD and HD patients

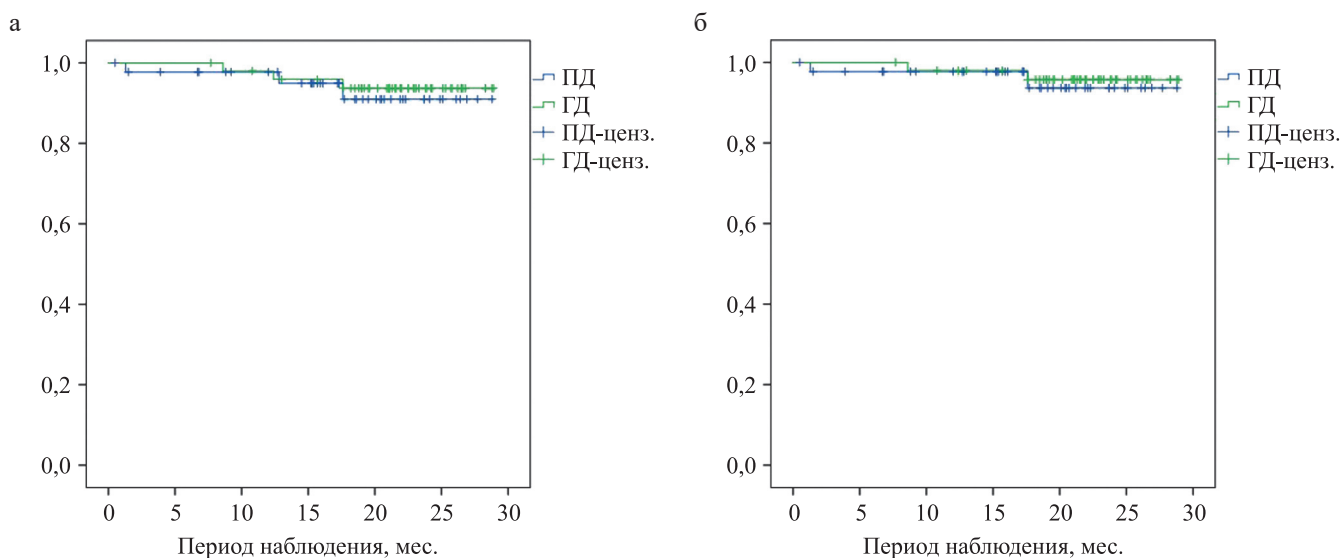


Рис. 5. Двухлетняя выживаемость в группах ПД и ГД: а – выживаемость почечных трансплантатов; б – выживаемость пациентов

Fig. 5. Two-year survival in PD and HD groups: а – kidney graft survival; б – patient survival

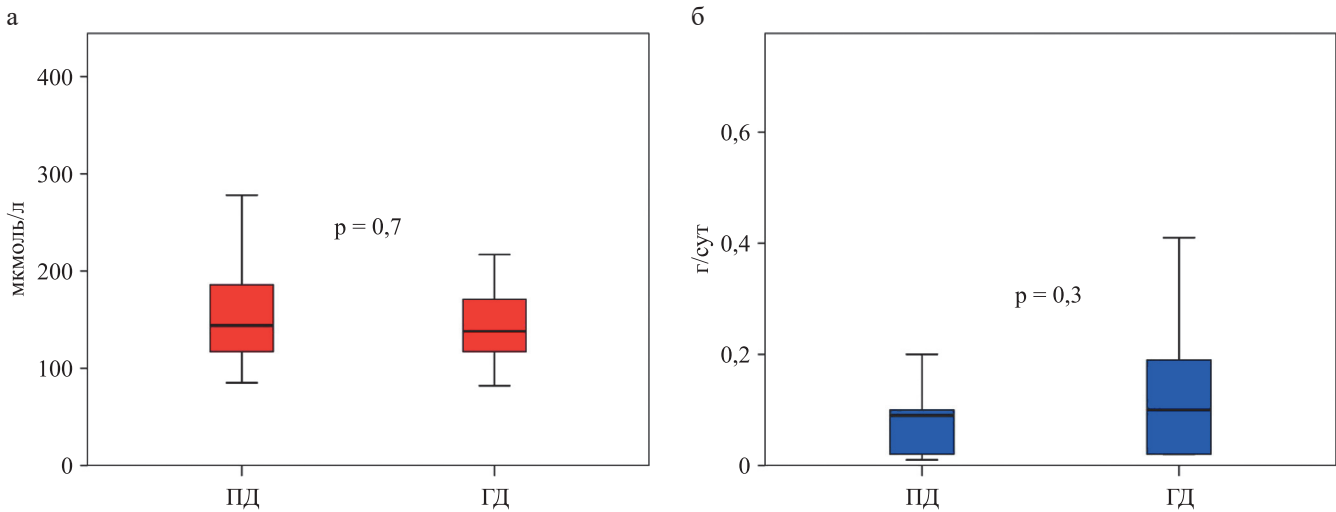


Рис. 6. Уровни креатинина крови (а) и СПУ (б) к концу срока наблюдения

Fig. 6. Levels of (a) blood creatinine and (б) daily proteinuria at the end of follow-up

Летальность в группе ГД была обусловлена инфекциями, а в группе ПД – ССЗ. Так, причиной смерти у пациентов группы ПД были ОНМК и ОИМ, среди пациентов группы ГД – сепсис на фоне оментобурсита и уросепсис.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТП улучшает качество жизни и общую выживаемость пациентов. Наше исследование изучило влияние вида предшествующей диализной терапии на первые два года после ТП с оценкой как функции самого ПТ, так и различных осложнений послеоперационного периода и выживаемости пациентов.

Как известно, отсроченная функция ПТ связана с повышенным риском отторжения и смертности [10–11]. Большинство небольших одноцентровых исследований показали более низкую частоту возникновения отсроченной функции ПТ у пациентов с предшествующим лечением ПД [12–15], тогда как другие не выявили никакой разницы [16–18]. Среди более крупных исследований, использующих национальные базы данных, Snyder et al. [19] показали более низкую частоту возникновения отсроченной функции ПТ в группе ПД в сравнении с группой ГД. Так и в нашем исследовании в группе ПД отсроченная функция наблюдалась реже, чем в группе ГД (17,8% в сравнении с 34%), однако эта разница не достигала статистической значимости ($p = 0,08$).

Сниженный риск отсроченной функции ПТ у пациентов ПД может быть обусловлен несколькими факторами. Наиболее важным среди них является вероятность более высокой остаточной функции почек у пациентов на ПД [20, 21]. Кроме того, было высказано предположение, что пациенты на ПД могут быть в большей гиперволемии непосредственно перед операцией ТП, чем пациенты на ГД, что

может обеспечить защиту от отсроченной функции ПТ [22, 23]. Другой предложенный механизм – меньшее воспаление и оксидативный стресс из-за биосовместимости брюшины как своеобразной перитонеальной мембраны по сравнению с мембранами диализатора [24, 25].

В большинстве исследований не было обнаружено никаких различий в частоте возникновения инфекций у пациентов ПД и ГД [18, 26]. Лишь в одном исследовании [5] реципиенты с предшествующим ПД имели более высокий риск развития перитонита и инфекций мочевыводящих путей по сравнению с реципиентами на предшествующем ГД. В нашем исследовании, напротив, чаще инфекционные осложнения наблюдались у ГД-пациентов. Это может объясняться несколькими возможными причинами. Пациенты на ГД контактируют с большим количеством пациентов в диализных залах, что увеличивает риск инфицирования этих пациентов в сравнении с пациентами на ПД. А в условиях иммуносупрессивной терапии после ТП увеличивается риск активации скрытых инфекций. У пациентов ГД более выражен оксидативный стресс, т. к. искусственные мембраны, используемые при ГД, активируя компоненты комплемента и фагоцитарные лейкоциты, усиливают генерацию свободных радикалов [27]. Это, в свою очередь, приводит к стойкому микровоспалительному состоянию. Выраженность оксидативного стресса постепенно снижается к первому году после ТП. С другой стороны, было показано, что способность активировать комплемент снижается у пациентов на ГД по сравнению со здоровыми контрольными лицами. Теоретически эти приобретенные дефициты белков комплемента могут объяснить более высокий риск инфекции и сепсиса, наблюдаемый у пациентов на ГД [28]. Однако применение иммуносупрессив-

ных и профилактических антимикробных препаратов для борьбы с отторжением трансплантата и инфекциями в течение первых нескольких недель после ТП может быть причиной схожей частоты острого отторжения, выживаемости ПТ, инфекций и других осложнений у пациентов с разными методами диализа перед ТП [26].

Vanholder et al. [29] выявили более высокую частоту отторжения у пациентов, получавших лечение ПД до трансплантации. Они объяснили это наблюдение возможностью исходно большего иммунодефицита у пациентов ГД по сравнению с пациентами ПД. Другие исследования не показали никакой разницы в частоте отторжения между этими двумя группами [13, 16, 17]. Tang et al. [25] изучили частоту отторжения у пациентов ПД и ГД в метаанализе шести исследований с 3283 пациентами и не обнаружили никакой разницы между двумя группами. В нашем исследовании также не было выявлено различий частоты развития отторжения у пациентов ПД и ГД.

В XXI веке было проведено несколько крупных исследований влияния вида предшествующего диализа на выживаемость ПТ на основе регистров [3, 30, 31]. В этих исследованиях предтрансплантационный ПД был связан с более низкой частотой утраты ПТ в нескорректированном анализе. Однако при внесении дополнительных корректировок на основе синдрома комплекса воспаления и белково-энергетической недостаточности, а также ассоциированных с трансплантацией переменных, при применении многофакторного регрессионного анализа Кокса и метода инструментальных переменных различий выживаемости ПТ не выявлялось. Результаты показали, что преимущество ПД, показанное в предыдущих исследованиях, могло быть результатом внутренних различий между двумя группами. Сам по себе метод диализа может не влиять на выживаемость трансплантата. Эти данные подкрепляются различными одноцентровыми исследованиями, проведенными в последнее десятилетие, которые показали схожую выживаемость ПТ между двумя группами [4, 18, 32]. В нашем исследовании также не было выявлено различий двухлетней выживаемости ПТ в группах ПД и ГД (91 и 94% соответственно, $p = 0,8$) и уровней креатинина крови и СПУ к концу срока наблюдения.

Ряд крупных исследований, использующих данные регистра, показали преимущество в снижении смертности пациентов при предтрансплантационном ПД по сравнению с ГД [3, 4, 30], однако другие не показали никакой разницы [5, 19, 31]. Нахождение на лечении ПД перед ТП может давать преимущества, которые сохраняются и после ТП и способствуют лучшей выживаемости. Меньшие колебания волемического статуса и артериального давления, отсутствие риска оглушения миокарда по сравнению с ГД и лучшая остаточная функция почек могут способ-

ствовать лучшим сердечно-сосудистым исходам при ПД, хотя результаты исследований противоречивы [33, 34]. Molnar et al. [3] обнаружили более низкую смертность у пациентов на предтрансплантационном ПД, чем у пациентов на ГД. Большая часть этого преимущества была обусловлена более низкой сердечно-сосудистой смертностью у пациентов на предшествующем лечении ПД. Аналогичные результаты были отмечены Schwenger [30], показавшим более низкую общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов на предтрансплантационном ПД. В своем исследовании Kramer et al. [31] проанализировали 10 135 пациентов на ПД и 18 953 пациента на ГД с применением многофакторного регрессионного анализа и метода инструментальных переменных. После применения последнего не было никакой разницы в смертности между пациентами, получавшими ПД и ГД до трансплантации. В 2016 году были опубликованы два метаанализа, которые объединили данные большинства основных исследований последних двух десятилетий [24, 25]. Оба показали лучшую выживаемость у пациентов на предтрансплантационном ПД. Пациенты на предтрансплантационном ПД имеют лучшую выживаемость после ТП из-за более низкой сердечно-сосудистой смертности, которая, в свою очередь, может быть обусловлена лучшим общим состоянием здоровья и другими факторами, такими как остаточная функция почек.

В нашем исследовании оценивалась двухлетняя выживаемость среди пациентов ПД и ГД, и она не различалась. При этом летальность у пациентов ГД была обусловлена инфекциями, а у пациентов ПД – сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом оба умерших пациента ПД имели ССЗ еще до ТП. Эти результаты согласуются с данными больших метаанализов, согласно которым первые 3 месяца после ТП остаются периодом высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и инфекций, а онкологические и сердечно-сосудистые заболевания являются основными факторами смертности на поздних сроках после ТП [35, 36]. Поэтому весьма вероятно, что отдаленные результаты выживаемости пациентов ПД и ГД после ТП могут отличаться как по причинам смертности, так и по их соотношению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у пациентов с предшествующим лечением ПД наблюдаются несколько лучшие исходы после ТП в виде достоверного снижения частоты повторных госпитализаций и инфекционных осложнений, а также тенденции к более низкой частоте отсроченной функции ПТ при отсутствии различий в выживаемости ПТ и летальности пациентов в первые два года после ТП. Возможно, что при увеличении числа пациентов и срока наблюдений результаты будут меняться, в связи с чем необходимо

продолжить накопление материала с проведением анализа полученных результатов.

Исследование выполнено в рамках научно-практического проекта в сфере здравоохранения и медицины ДЗМ (заявка № 2002-27/23) «Применение инновационных подходов к расширению листа ожидания донорской почки, подготовке пациентов к трансплантации (включая больных тромботической микроангиопатией (ТМА) и ведению реципиентов в ранний посттрансплантационный период» при финансовой поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, Nee R.* Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol.* 2021; 52 (2): 98–107. doi: 10.1159/000514550.
2. *Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE.* Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016 Nov; 90 (5): 1100–1108. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.028.
3. *Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky LR, Krishnan M et al.* Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Feb; 7 (2): 332–341. doi: 10.2215/CJN.07110711.
4. *López-Oliva MO, Rivas B, Pérez-Fernández E, Osorio M, Ros S, Chica C et al.* Pretransplant peritoneal dialysis relative to hemodialysis improves long-term survival of kidney transplant patients: a single-center observational study. *Int Urol Nephrol.* 2014 Apr; 46 (4): 825–832. doi: 10.1007/s11255-013-0521-0.
5. *Lin HT, Liu FC, Lin JR, Pang ST, Yu HP.* Impact of the pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcomes: a nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2018 Jun 4; 8 (6): e020558. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020558.
6. *Lenihan CR, Liu S, Airy M, Walther C, Montez-Rath ME, Winkelmayer WC.* The association of pre-kidney transplant dialysis modality with *de novo* posttransplant heart failure. *Cardiorenal Med.* 2021; 11 (5–6): 209–217. doi: 10.1159/000518535.
7. *So S, Au EHK, Lim WH, Lee VWS, Wong G.* Factors influencing long-term patient and allograft outcomes in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int Rep.* 2020 Dec 13; 6 (3): 727–736. doi: 10.1016/j.ekir.2020.11.035.
8. *Gardezi AI, Aziz F, Parajuli S.* The Role of Peritoneal Dialysis in Different Phases of Kidney Transplantation. *Kidney360.* 2022 Feb 28; 3 (4): 779–787. doi: 10.34067/KID.0000482022.
9. *Морозов ЮА, Марченко ТВ, Гончарова АВ, Долецкая ЛГ.* Функция почечного трансплантата у детей в ранние и отдаленные послеоперационные сроки. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2016; 6 (1): 8–15. *Morozov YuA, Marchenko TV, Goncharova AV, Doletskaya LG.* Function of the kidney transplant at children in the early and late postoperative periods. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2016; 6 (1): 8–15.
10. *Bahl D, Haddad Z, Dato A, Qazi YA.* Delayed graft function in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019 Feb; 24 (1): 82–86. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000604>.
11. *Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, Kim SJ.* Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan; 21 (1): 153–161. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009040412>.
12. *Freitas C, Fructuoso M, Martins LS, Almeida M, Pedroso S, Dias L et al.* Posttransplant outcomes of peritoneal dialysis versus hemodialysis patients. *Transplant Proc.* 2011 Jan-Feb; 43 (1): 113–116. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.12.008>.
13. *Sezer S, Karakan S, Özdemir Acar FN, Haberal M.* Dialysis as a bridge therapy to renal transplantation: Comparison of graft outcomes according to mode of dialysis treatment. *Transplant Proc.* 2011 Mar; 43 (2): 485–487. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.027>.
14. *Sharma A, Teigeler TL, Behnke M, Cotterell A, Fisher R, King A et al.* The mode of pretransplant dialysis does not affect postrenal transplant outcomes in African Americans. *J Transplant.* 2012; 2012: 303596. <https://doi.org/10.1155/2012/303596>.
15. *Song SH, Lee JG, Lee J, Huh KH, Kim MS, Kim SI, Kim YS.* Outcomes of kidney recipients according to mode of pretransplantation renal replacement therapy. *Transplant Proc.* 2016 Sep; 48 (7): 2461–2463. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.096>.
16. *Yang Q, Zhao S, Chen W, Mao H, Huang F, Zheng Z et al.* Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes. *Clin Nephrol.* 2009 Jul; 72 (1): 62–68. <https://doi.org/10.5414/CNP72062>.
17. *Caliskan Y, Yazici H, Gorgulu N, Yelken B, Emre T, Turkmen A et al.* Effect of pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcome. *Perit Dial Int.* 2009 Feb; 29 Suppl 2: S117–S122. <https://doi.org/10.1177/089686080902902S23>.
18. *Dipalma T, Fernandez-Ruiz M, Praga M, Polanco N, Gonzalez E, Gutierrez-Solis E et al.* Pretransplant dialysis modality does not influence short- or longterm outcome in kidney transplant recipients: Analysis of paired kidneys from the same deceased donor. *Clin Transplant.* 2016 Sep; 30 (9): 1097–1107. <https://doi.org/10.1111/ctr.12793>.
19. *Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ.* A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Oct; 62 (4):

- 1423–1430. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2002.kid563.x>.
20. *Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA.* Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Mar; 11 (3): 556–564. <https://doi.org/10.1681/ASN.V113556>.
 21. *Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT.* NECOSAD Study Group. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Sep; 62 (3): 1046–1053. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00505.x>.
 22. *Jain D, Haddad DB, Goel N.* Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: Does it matter? *World J Nephrol.* 2019 Jan 21; 8 (1): 1–10. <https://doi.org/10.5527/wjn.v8.i1.0000>.
 23. *Lobbedez T, Lecouf A, Abbadie O, Fichoux M, de Ligny BH, Ryckelynck JP.* Peritoneal dialysis and renal transplantation. *Contrib Nephrol.* 2009; 163: 250–256. <https://doi.org/10.1159/000223806>.
 24. *Joachim E, Gardezi AI, Chan MR, Shin JI, Astor BC, Waheed S.* Association of pre-transplant dialysis modality and posttransplant outcomes: A meta-analysis. *Perit Dial Int.* 2017 May-Jun; 37 (3): 259–265. <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00011>.
 25. *Tang M, Li T, Liu H.* A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients: A meta-analysis. *Blood Purif.* 2016; 42 (2): 170–176. <https://doi.org/10.1159/000446272>.
 26. *Hou YF, Wang XX, Yang HJ, Zhong S.* Impact of pre-transplant dialysis modality on kidney transplant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Apr; 26 (7): 2292–2304. doi: 10.26355/eurrev_202204_28459.
 27. *Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR.* Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 3081856.
 28. *Poppelaars F, Faria B, Gaya da Costa M, Franssen CFM, van Son WJ, Berger SP et al.* The Complement System in Dialysis: A Forgotten Story? *Front Immunol.* 2018 Jan 25; 9: 71. doi: 10.3389/fimmu.2018.00071.
 29. *Vanholder R, Heering P, Loo AV, Biesen WV, Lambert MC, Hesse U et al.* Reduced incidence of acute renal graft failure in patients treated with peritoneal dialysis compared with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1999 May; 33 (5): 934–940. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70429-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70429-4).
 30. *Schwenger V, Dohler B, Morath C, Zeier M, Opelz G.* The role of pretransplant dialysis modality on renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov; 26 (11): 3761–3766. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr132>.
 31. *Kramer A, Jager KJ, Fogarty DG, Ravani P, Finne P, Pérez-Panadés J et al.* Association between pre-transplant dialysis modality and patient and graft survival after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Dec; 27 (12): 4473–4480. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs450>.
 32. *Che X, Yang X, Yan J, Yuan Y, Ma Q, Ying L et al.* Effects of pretransplant peritoneal vs hemodialysis modality on outcome of first kidney transplantation from donors after cardiac death. *BMC Nephrol.* 2018 Sep 17; 19 (1): 235. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1013-3>.
 33. *Van Biesen W, Vanholder R, Verbeke F, Lameire N.* Is peritoneal dialysis associated with increased cardiovascular morbidity and mortality? *Perit Dial Int.* 2006 Jul-Aug; 26 (4): 429–434. <https://doi.org/10.1177/089686080602600405>.
 34. *Albaker RB, Bargman JM.* A comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with cardiovascular disease. *Cardiol Clin.* 2021 Aug; 39 (3): 447–453. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.04.013>.
 35. *Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC et al.* Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996–2014). *Am J Nephrol.* 2018; 48 (6): 472–481. doi: 10.1159/000495081. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30472701; PMCID: PMC6347016.
 36. *Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ.* Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec; 31 (12): 2887–2899. doi: 10.1681/ASN.2020050566.

Статья поступила в редакцию 27.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 27.04.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-41-47

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА СУАЙРА–ДЖЕЙМСА–МАКЛЕОДА

М.Т. Беков, И.В. Пашков, Е.Ф. Шигаев, К.С. Смирнов, Р.А. Латыпов, Д.О. Олешкевич
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Синдром Суайра–Джеймса является редким заболеванием, проявляющимся в тотальной эмфизематозной трансформации доли или целого легкого. До настоящего времени основным методом лечения данного заболевания является удаление пораженного легкого или доли с целью снижения сдавления прилежащей здоровой легочной ткани и повышения жизненной емкости легких. В данной статье приведен опыт эндоскопического лечения у пациента с эмфизематозной трансформацией целого легкого, направленного в трансплантологический центр для рассмотрения в качестве претендента на трансплантацию легких.

Ключевые слова: интервенционная бронхоскопия, торакальная хирургия, синдром Суайра–Джеймса, синдром МакЛеода, панлобулярная эмфизема, эндоскопия, клапанная бронхоблокация.

SUCCESSFUL ENDOSCOPIC MANAGEMENT OF SWYER–JAMES–MACLEOD SYNDROME: A CASE REPORT

M.T. Bekov, I.V. Pashkov, E.F. Shigaev, K.S. Smirnov, R.A. Latypov, D.O. Oleshkevich
 Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Swyer–James–MacLeod syndrome is a rare disease characterized by emphysematous transformation of an entire lung or lobe. Traditionally, the main treatment method has been surgical resection of the affected lung or lobe to reduce compression of adjacent healthy lung tissue and improve vital lung capacity. This article presents a clinical case of successful endoscopic treatment in a patient with emphysematous transformation of the entire lung, who was referred to the transplant center as a potential candidate for lung transplantation.

Keywords: interventional bronchoscopy, thoracic surgery, Swyer–James–MacLeod syndrome, panlobular emphysema, endoscopy, valve bronchoblockade.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые синдром Суайра–Джеймса–МакЛеода описан в 1953 году П.Р. Суайром и Г.С. Джеймсом как «односторонняя легочная эмфизема». Схожую картину через год описал Джон МакЛеод как случай «аномальной прозрачности одного легкого» [1]. МакЛеод считал, что причиной односторонней эмфиземы является облитерирующий односторонний бронхолит, развившийся на фоне частых перенесенных респираторных инфекций в детстве.

Вместе с тем в современной литературе преобладает мнение о генетическом дефекте как причине этого заболевания, что в основе заболевания

лежат гипоплазия легочной артерии и мелких бронхов [1, 2].

Заболевание может протекать как бессимптомно вплоть до взрослого возраста, так и при наличии неспецифических клинических проявлений: продуктивный кашель, одышка при физической нагрузке, кровохарканье, снижение толерантности к физической нагрузке и рецидивирующие легочные инфекции. Возможно как одностороннее, так и двустороннее поражение, однако наиболее часто поражается одна доля или легкое только с одной стороны. Несмотря на это, у большинства пациентов заболевание долгое время протекает бессимптомно и диагностируется только во взрослом возрасте [3, 4].

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

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

Из-за схожих клинических проявлений синдром МакЛеода часто ошибочно диагностируют как хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, пневмоторакс или легочную эмболию. Заболевание может быть легко диагностировано неправильно, и его необходимо заподозрить, например, у любого пациента с диагнозом «бронхиальная астма», не восприимчивого к проводимой терапии [5, 6]. В детском возрасте заболевание, как

правило, не оказывает значимого влияния на жизнедеятельность пациента, однако во взрослом возрасте может потребоваться хирургическое лечение [7, 8].

Наиболее часто диагноз можно заподозрить по данным диагностической рентгенографии, на которой будет определяться гиперпрозрачность и гипервентиляция доли или целого легкого с одной стороны и уменьшение объема легкого – с другой (рис. 1). По данным спирографии отмечается выраженная

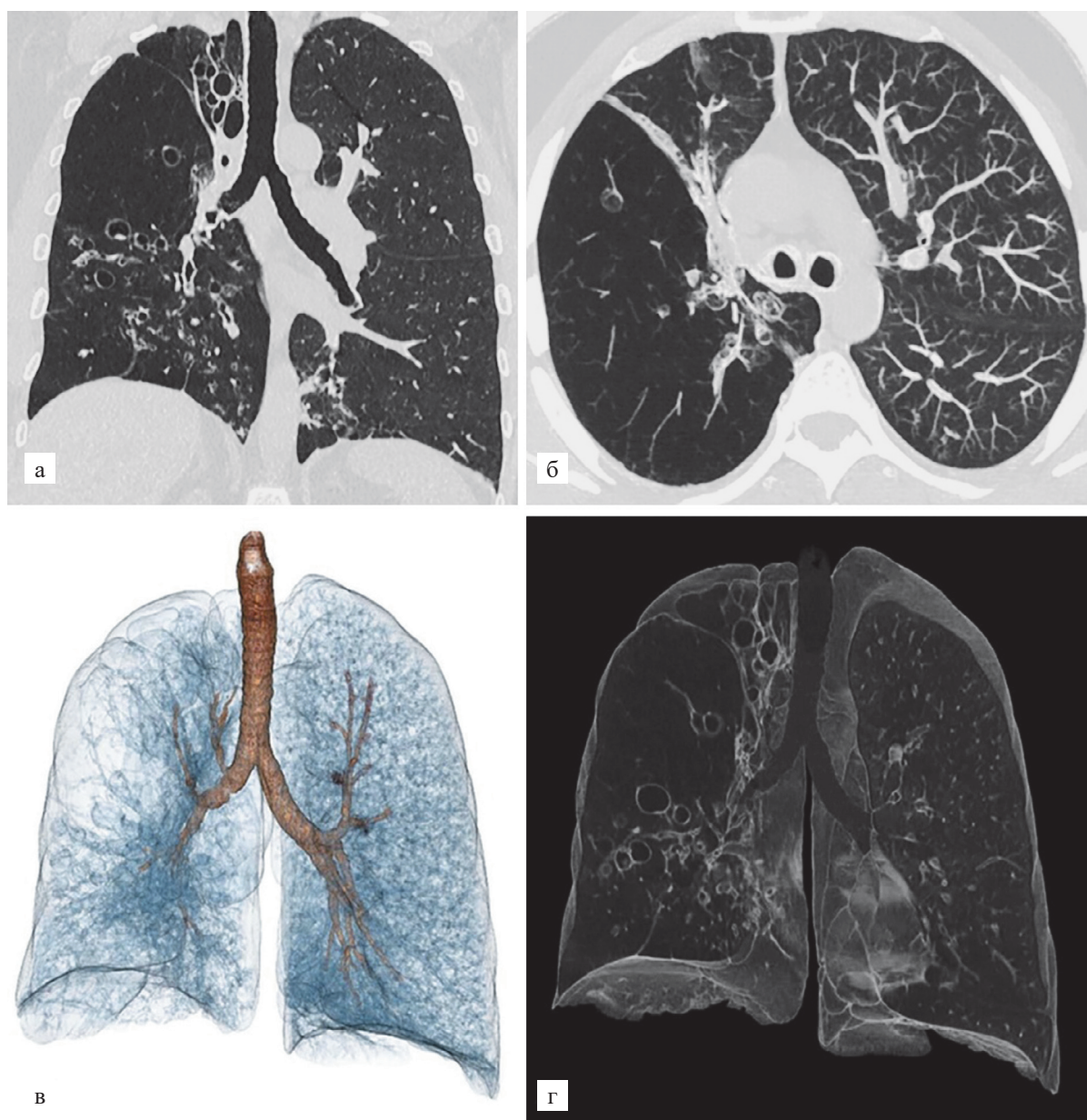


Рис. 1. Данные компьютерной томографии взрослого пациента с синдромом МакЛеода: а – фронтальная проекция; б – аксиальная проекция максимальной интенсивности; в, г – объемные КТ-изображения грудной клетки показывают диффузное снижение ослабления правого легкого с признаками выраженной гипоперфузии и бронхоэктазов. Отмечается уменьшение объема правого легкого, преимущественно в его верхней доле, с асимметрией легочных артерий, которые сохраняются в левом легком [9]

Fig. 1. Computed tomography findings in an adult patient with Swyer–James–MacLeod syndrome: а – frontal projection; б – axial maximum-intensity projection; в, г – volume-rendered chest CT images show diffusely decreased attenuation of the right lung with signs of marked hypoperfusion and bronchiectasis, some with mucous plugging. There is volume reduction of the right lung, mainly in its upper lobe, with asymmetry of the pulmonary arteries, which are preserved in the left lung [9]

обструкция. При выполнении перфузионной сцинтиграфии легких будет заметное снижение перфузии пораженного легкого, при нормальной или усиленной перфузии противоположной стороны [9, 10].

В качестве основного метода хирургического лечения проводится удаление пораженного легкого или доли с целью улучшения вентиляции сохраненной альвеолярной ткани. Несмотря на длительную историю хирургического лечения буллезной эмфиземы различной этиологии, редукция ткани и по настоящее время остается наиболее привычным способом лечения данной патологии [10]. В 1990 году нашими соотечественниками был успешно внедрен в практику альтернативный метод лечения, заключающийся в трансторакальной окклюзии бронха, ведущего к пораженному легкому, с сохранением легочной ткани. К сожалению, других публикаций с использованием подобной методики ни в российской, ни в зарубежной литературе найдено не было [11, 12].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х. в возрасте 24 лет впервые обратилась за медицинской помощью в связи с появлением дыхательной недостаточности при физической нагрузке. По данным рентгенографии заподозрен правосторонний пневмоторакс, госпитализирована по месту жительства, диагноз не подтвержден, по результатам компьютерной томографии выставлен диагноз «тотальная буллезная эмфизема правого легкого, медиастинальная легочная грыжа». Из анамнеза стало известно, что пациентка часто переносила респираторные инфекции в детстве. По результатам дообследования и исключения других заболеваний был выставлен диагноз «синдром МакЛеода». После выписки со стационарного лечения у пациентки возобновились частые простудные заболевания, с октября 2019 г. одышка в покое, осмотрена торакальным хирургом – учитывая значительное снижение функции внешнего дыхания, оперативное лечение противопоказано. Рекомендована консультация трансплантолога. Консультирована удаленно в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в январе 2020 г., рекомендована госпитализация в трансплантологический центр для определения дальнейшей тактики лечения.

По результатам обследования в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова: ФЖЕЛ – 1,03 л (25%), ОФВ1 – 0,82 л (23%), мИТ – 79%, МОС_{25–75} – 0,69 л/с (17%), признаков легочной гипертензии по данным эхокардиографии не выявлено. По данным перфузионной сцинтиграфии объем перфузии левого легкого в пределах нормы. По данным компьютерной томографии выявлена тяжелая буллезная эмфизема правого легкого со смещением средостения и сдавлением левого легкого (рис. 2).

По результатам комплексного обследования у пациентки, несмотря на тяжелую дыхательную недостаточность, сохранялось удовлетворительное общесоматическое состояние, в связи с чем было принято решение о возможности лечения в объеме клапанной бронхоблокации верхней доли пораженного легкого с целью снижения его гиперинфляции и сдавления здорового левого легкого, что и было выполнено в условиях общей анестезии. Через 1 месяц после бронхоблокации отмечен положительный эффект в виде повышения толерантности к физической нагрузке, уменьшения одышки, в связи с чем принято решение об отсутствии показаний к трансплантации легких, продолжено амбулаторное наблюдение пациентки.

Через 4 месяца после клапанной бронхоблокации пациентка отметила ухудшение состояния до прежних показателей, по данным компьютерной томографии – проксимальная дислокация бронхоблокатора, гиперинфляция верхней доли правого легкого со сдавлением левого легкого, бронхоблокатор извлечен, выполнена клапанная бронхоблокация промежуточного и верхнедолевого бронхов правого легкого (рис. 3). Через 5 дней после оперативного вмешательства, несмотря на снижение дыхательной недостаточности, состояние пациентки с отрицательной динамикой: в связи с резким смещением средостения на фоне субтотального ателектаза возникли жалобы на сильные загрудинные боли, признаков сердечно-сосудистой недостаточности при этом не отмечалось.

Выполнено удаление бронхоблокаторов верхнедолевого и промежуточного бронхов, в связи с неэффективностью клапанной бронхоблокации принято решение о необходимости проведения циркулярной аргоно-плазменной коагуляции для формирования рубцовой стриктуры, способствующей снижению вентиляции пораженного легкого и снижению вентиляции гипервоздушного легкого. Операция выполнена в условиях ВЧ-ИВЛ с применением электрохирургического коагулятора (ERBE VIO3, в режиме PRESICE). В послеоперационном периоде у пациентки отмечалось обострение хронического бронхита, потребовавшее проведения антибактериальной терапии.

Через 2 недели у пациентки отмечилось снижение дыхательной недостаточности, при амбулаторном наблюдении через 3, 6 и 12 месяцев у пациентки в динамике отмечено значимое регрессирование дыхательной недостаточности, повышение толерантности к физической нагрузке, рецидивов острого бронхита более не отмечалось начиная с 3-го месяца после оперативного вмешательства. По результатам компьютерной томографии через 1 год после операции отмечены полный ателектаз пораженного

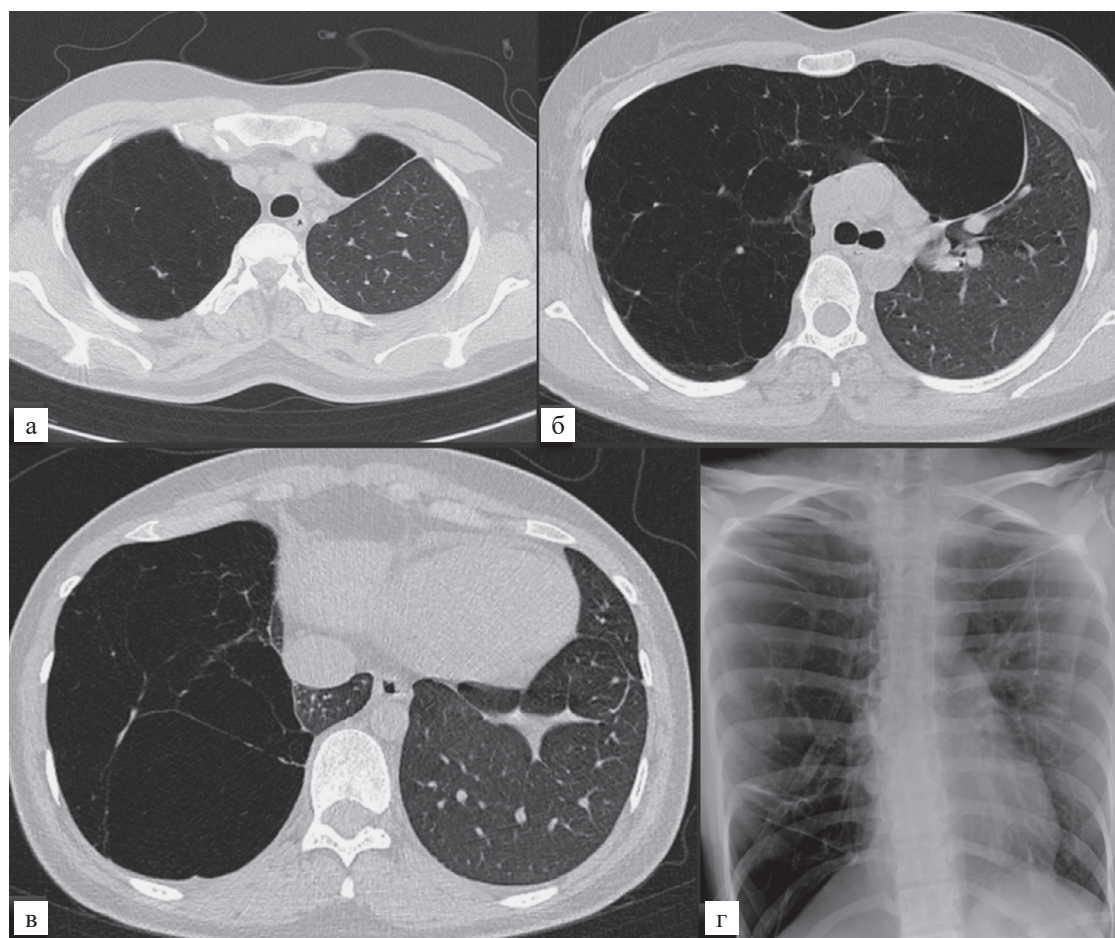


Рис. 2. Данные лучевой диагностики пациента до выполнения хирургического лечения: а – 3-й грудной позвонок; б – 5-й грудной позвонок (бифуркация трахеи); в – 7-й грудной позвонок (начало диафрагмы); г – рентгенография во фронтальной проекции

Fig. 2. Radiological findings prior to surgical intervention: а – 3rd thoracic vertebra; б – 5th thoracic vertebra (tracheal bifurcation); в – 7th thoracic vertebra (beginning of the diaphragm); г – frontal chest X-ray

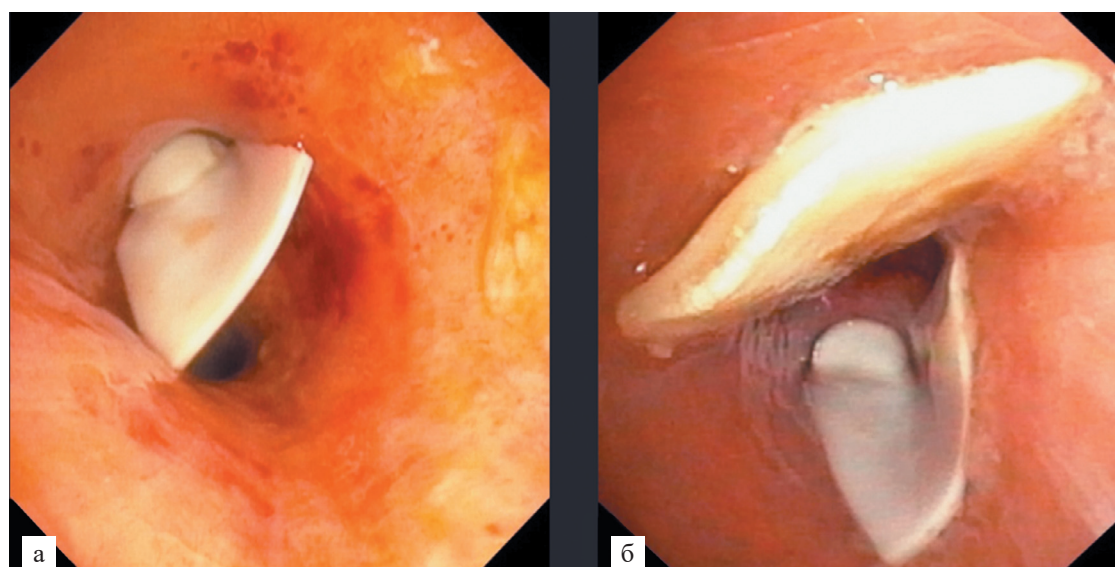


Рис. 3. Клапанная бронхоблокация верхней доли пораженного правого легкого (а) и промежуточного и верхнедолевого бронхов правого легкого (б)

Fig. 3. Endoscopic valve bronchoblockade of the upper lobe of the affected right lung: а – upper lobe; б – intermediate and upper lobe bronchi

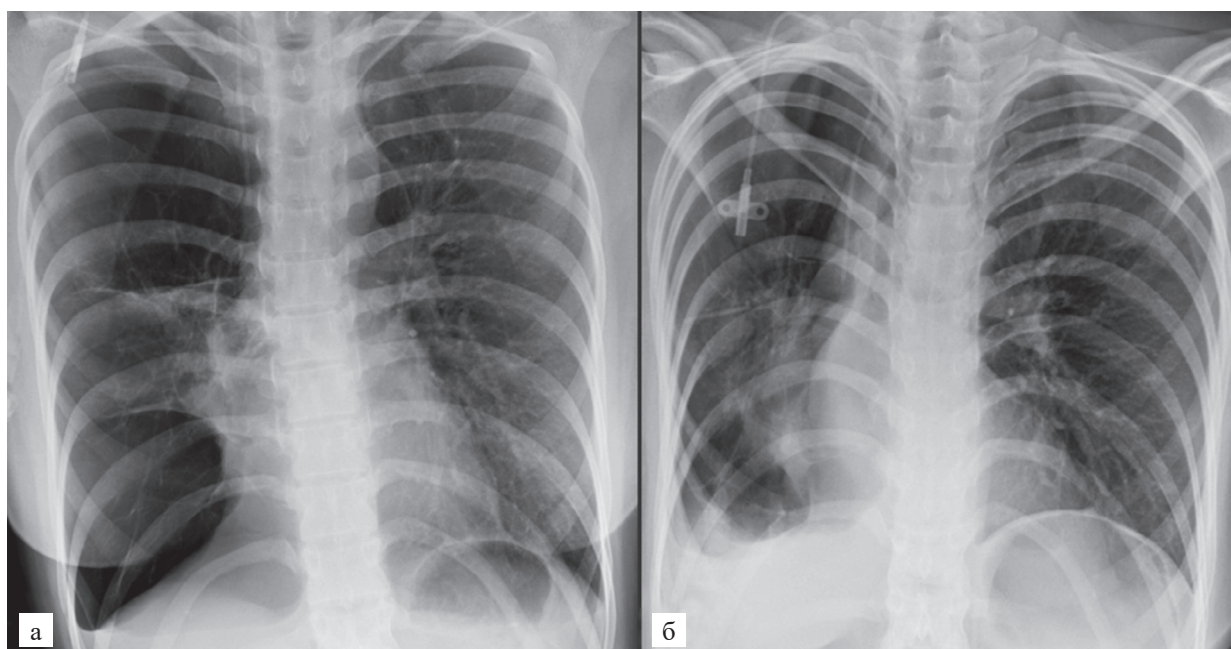


Рис. 4. Контрольная рентгенография после выполнения бронхоблокации верхнедолевого и промежуточного бронхов справа: а – через 3 дня; б – через 2 недели

Fig. 4. Control chest X-rays following the insertion of an endobronchial valve into the right upper lobe and intermediate bronchi: a – 3 days post-procedure; б – 2 weeks post-procedure

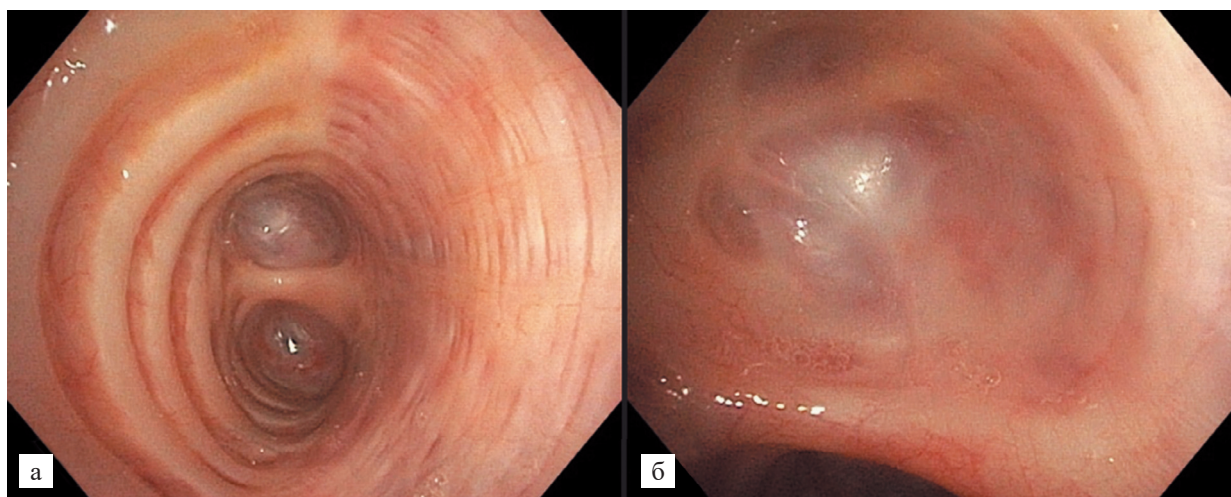


Рис. 5. Эндоскопическая картина полной атрезии правого верхнедолевого и промежуточного бронхов: а – атрезия промежуточного и верхнедолевого бронхов справа; б – атрезия верхнедолевого бронха справа

Fig. 5. Endoscopic views of complete atresia of the right upper lobe and intermediate bronchi: а – atresia of the intermediate and upper lobe bronchi on the right; б – atresia of the upper lobe bronchus on the right

легкого, атрезия промежуточного и верхнедолевого бронхов справа, смещение средостения вправо и гиперинфляция здорового левого легкого. Несмотря на редкие жалобы на боли в области грудной клетки, показатели функции дыхания кратно выросли: ФЖЕЛ – 2,15 л (56%), ОФВ1 – 1,87 л (56%), МИТ – 87%, МОС₂₅₋₇₅ – 1,74 л/с (43%). Признаков сердечной недостаточности по данным эхокардиографии, ЭКГ и функциональных тестов не выявлено (рис. 5, б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении следует отметить, что в представленном клиническом примере за весь период стационарного и амбулаторного наблюдения (более 3 лет) не было отмечено серьезных инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений. Это обстоятельство служит важным индикатором эффективности и безопасности исследуемого метода лечения. Далее стоит подчеркнуть, что у пациента наблюдалось не только

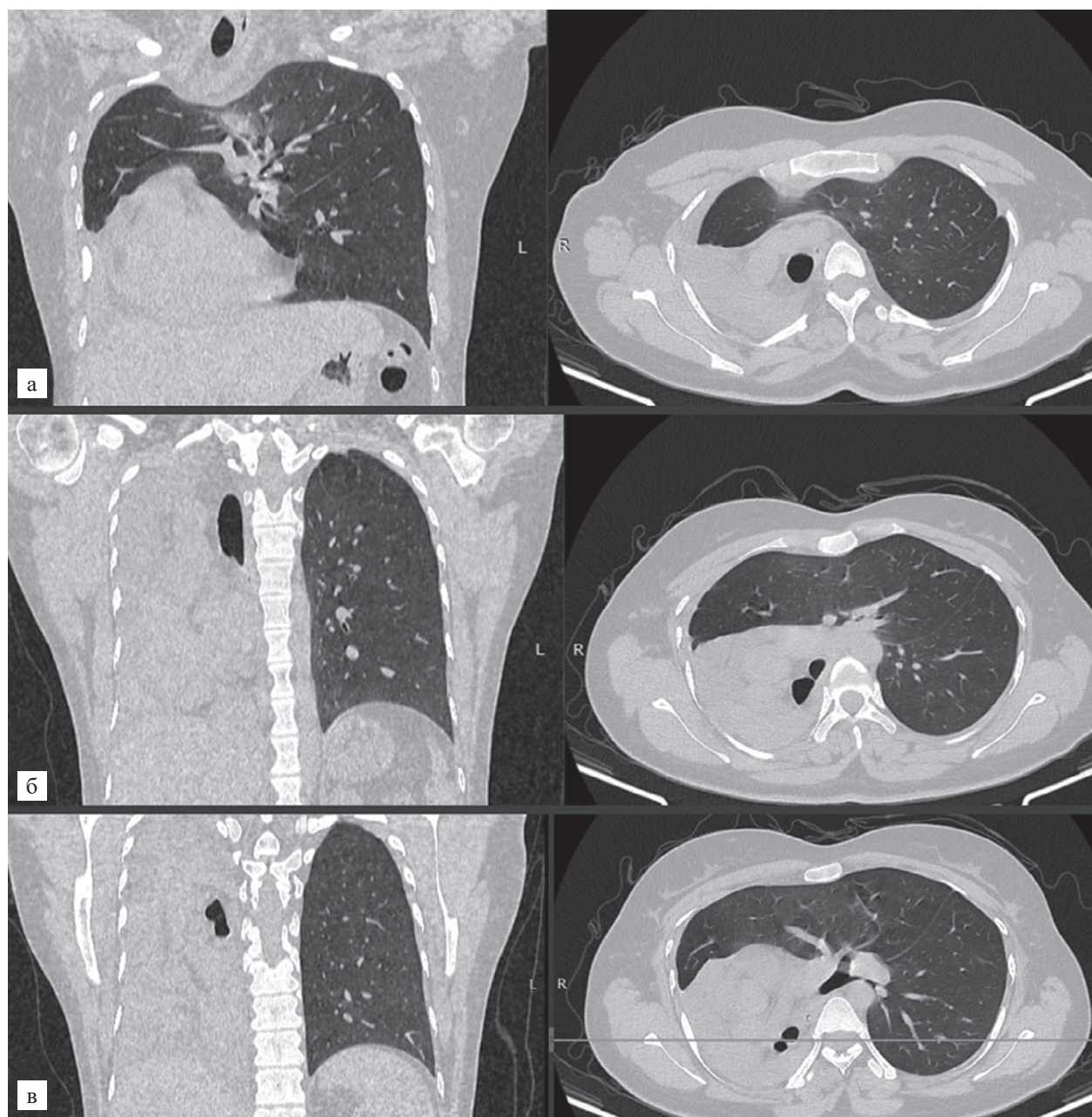


Рис. 6. Данные компьютерной томографии пациента через 1 год после выполнения эндоскопического лечения: а – 3-й грудной позвонок; б – 5-й грудной позвонок (бифуркация трахеи); в – 7-й грудной позвонок (зона атрезии правого главного бронха)

Fig. 6. Computed tomography findings 1 year after endoscopic treatment: а – 3rd thoracic vertebra; б – 5th thoracic vertebra (tracheal bifurcation); в – 7th thoracic vertebra (site of right main bronchus atresia)

устойчивое, но и значительное улучшение функциональных возможностей дыхательной системы, что в свою очередь способствовало росту толерантности к физической нагрузке.

Положительные результаты позволяют утверждать, что данный подход можно рассматривать как высокоэффективную альтернативу радикальным хирургическим вмешательствам. Это особенно актуально для пациентов с синдромом Суайра–Джеймса–МакЛеода, а также для тех, кто страдает от других

заболеваний, вызывающих панлобулярную эмфизему легких. Следовательно, внедрение данного метода лечения может не только улучшить клинические исходы, но и значительно повысить качество жизни пациентов, избегая при этом необходимости в сложных и потенциально рискованных оперативных вмешательствах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kent DC. Physiologic aspects of idiopathic unilateral hyperlucent lung: With a review of the literature. *Am Rev Respir Dis*. 1964 Aug; 90: 202–212. doi: 10.1164/arrd.1964.90.2.202.
2. Hekali P, Halttunen P, Korhola O, Korppi-Tommola T. Chronic unilateral hyperlucent lung. A consecutive series of 40 patients. *Rofö*. 1982 Jan; 136 (1): 41–48. doi: 10.1055/s-2008-1055993.
3. Dirweesh A, Alvarez C, Khan M, Shah N. A unilateral hyperlucent lung – Swyer–James syndrome: A case report and literature review. *Respir Med Case Rep*. 2017 Jan 16; 20: 104–106. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.01.004.
4. Hamada S, Tsukino M. Swyer–James–MacLeod syndrome: the differential diagnosis of unilateral hyperlucency. *Intern Med*. 2018 Apr 27; 57 (17): 2591–2592. doi: 10.2169/internalmedicine.0725-17.
5. Fontes CP, de Sousa MR. Swyer–James–MacLeod syndrome: an important differential diagnosis in adulthood. *BMJ Case Rep*. 2021 Sep 13; 14 (9): e246337. doi: 10.1136/bcr-2021-246337.
6. Mehra S, Basnayake T, Falhammar H, Heraganahally S, Tripathi S. Swyer–James–MacLeod syndrome – a rare diagnosis presented through two adult patients. *Respirol Case Rep*. 2017 Jun 16; 5 (5): e00245. doi: 10.1002/rcr2.245.
7. Machado D, Lima F, Marques C, Monteiro R. Swyer–James–MacLeod syndrome as a rare cause of unilateral hyperlucent lung: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb; 98 (6): e14269. doi: 10.1097/MD.00000000000014269.
8. Dâmaso S, Carreira NR, Gonçalves C, Aguiar P. Congenital lobar emphysema in early adulthood. *Cureus*. 2021 Jan 9; 13 (1): e12590. doi: 10.7759/cureus.12590.
9. Gomes de Farias LP, Kaiser Ururahy Nunes Fonseca E, Chate RC, Sawamura MVY. Swyer–James–MacLeod Syndrome: The Hyperlucent Lung. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Jun 18; 2 (3): e190246. doi: 10.1148/ryct.2020190246.
10. Sen HS, Taylan M, Abakay O, Sezgi C, Cetincakmak MG. Adult diagnosis of Swyer–James–MacLeod syndrome: retrospective analysis of four cases. *Respir Care*. 2014 Apr; 59 (4): e51–e54. doi: 10.4187/respcare.02552.
11. Cruz MV, Trachiotis GD. Pneumonectomy in a patient with Swyer–James–MacLeod syndrome. *Surgical Science*. 2015 Feb; 6 (2): 55–58. doi: 10.4236/ss.2015.62009.
12. Vishnevsky AA, Nikoladze GD. New approach to the surgical treatment of Swyer–James–MacLeod syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1990 Jul; 50 (1): 103–104. doi: 10.1016/0003-4975(90)90098-q.

Статья поступила в редакцию 22.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 22.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-48-56

РИСК УТРАТЫ ТРАНСПЛАНТАТА: ОДНОФАКТОРНЫЙ И МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

М.Г. Минина^{1, 2}, Д.А. Банкеев¹, А.Б. Зулькарнаев¹, В.С. Богданов¹, Э.А. Тенчурина¹, В.М. Севостьянов¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: выявление характеристик доноров и реципиентов, ассоциированных с риском утраты функции почечного трансплантата (ПАТ) при трансплантации почек (АТП), полученных от доноров с расширенными критериями и диагностированной смертью головного мозга. **Материалы и методы.** Ретроспективное когортное многоцентровое исследование, включающее 254 донора, соответствовавших расширенным критериям UNOS, и 444 реципиента. **Результаты.** Средний возраст доноров составил $58,3 \pm 4,8$ года. Период холодовой консервации составил 14,4 [12,3; 17] часа. Средний возраст реципиентов составил $51,6 \pm 9,6$ года. MFI I класса >500 единиц имели 40 (9,2%) реципиентов, MFI II класса >500 единиц – 56 (12,8%) реципиентов. У 34,3% реципиентов функция трансплантата была отсроченной. Многофакторный анализ показал, что минимальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (HR = 0,98; 95% ДИ 0,965–0,997; $p = 0,023$) и совокупный показатель уровней АЛТ и АСТ (HR = 1,208; 95% ДИ 1,063–1,372; $p = 0,004$) донора были значимо ассоциированы с риском утраты функции ПАТ; возраст донора не показал статистически значимой связи с риском утраты ПАТ. Среди факторов реципиента наибольший риск утраты ПАТ был ассоциирован с наличием сахарного диабета с поражением органов-мишеней (HR = 3,727; 95% ДИ 1,380–10,07; $p = 0,009$), нефропатии неизвестного генеза (HR = 3,816; 95% ДИ 1,212–12,02; $p = 0,022$) и высоким уровнем анти-HLA антител II класса (MFI) (HR = 1,125 на 1000 ед.; 95% ДИ 1,039–1,218; $p = 0,004$). При включении в модель СКФ через 3 месяца после трансплантации значимость донорских факторов (СКФ, АЛТ и АСТ) нивелировалась. **Заключение.** Факторами реципиента, ассоциированными с утратой трансплантата, являются: сахарный диабет, неустановленная причина исходной ХБП, высокий уровень анти-HLA антител II класса и СКФ через три месяца после АТП. Наиболее важными характеристиками донора, связанными с утратой ПАТ, явились: минимальная СКФ за весь период госпитализации донора и уровни АЛТ и АСТ, однако эти факторы становятся статистически не значимыми при включении в модель СКФ реципиента через три месяца после АТП.

Ключевые слова: трансплантация почки, доноры с расширенными критериями, смерть головного мозга, выживаемость трансплантата.

Для корреспонденции: Банкеев Дмитрий Александрович. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 17. Тел. (912) 743-09-97. E-mail: 79127430997@ya.ru

Corresponding author: Dmitry Bankeev. Address: 5/17, Vtoroy Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: (912) 743-09-97. E-mail: 79127430997@ya.ru

RISK OF GRAFT LOSS: SINGLE-FACTOR AND MULTIFACTOR ANALYSIS IN KIDNEY TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS

M.G. Minina^{1, 2}, D.A. Bankeev¹, A.B. Zulkarnaev¹, V.S. Bogdanov¹, E.A. Tenchurina¹, V.M. Sevostyanov¹

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Objective: to identify donor and recipient factors associated with the risk of loss of graft function in recipients of kidney grafts from expanded-criteria, brain-dead donors. **Materials and methods.** A retrospective multicenter cohort study included 254 donors who met the UNOS expanded-criteria definition and 444 corresponding recipients. Donor and recipient characteristics, perioperative parameters, and post-transplant outcomes were analyzed using single- and multivariable Cox regression models. **Results.** Mean donor age was 58.3 ± 4.8 years, and median cold ischemia time was 14.4 [12.3–17.0] hours. Mean recipient age was 51.6 ± 9.6 years. Class I anti-human leukocyte antigen (anti-HLA) antibodies (mean fluorescence intensity [MFI] >500) were detected in 40 (9.2%) recipients, and class II antibodies in 56 (12.8%). Delayed graft function occurred in 34.3% of recipients. Multivariate analysis revealed that lower donor minimum glomerular filtration rate (GFR) (HR = 0.98; 95% CI 0.965–0.997; $p = 0.023$) and higher combined donor ALT + AST levels (HR = 1.208; 95% CI 1.063–1.372; $p = 0.004$) were significantly associated with an increased risk of graft loss. Donor age was not a significant predictor. Among recipient factors, diabetes mellitus with target-organ damage (HR = 3.727; 95% CI 1.380–10.07; $p = 0.009$), nephropathy of unknown origin (HR = 3.816; 95% CI 1.212–12.02; $p = 0.022$), and elevated class II anti-HLA antibody levels (HR = 1.125 per 1000 MFI; 95% CI 1.039–1.218; $p = 0.004$) were the strongest predictors of graft loss. When recipient GFR at three months post-transplant was included in the model, the significance of donor-related factors (GFR, ALT, AST) was negated. **Conclusion.** Recipient-related predictors of graft loss are diabetes mellitus, unknown etiology of initial CKD, high class II anti-HLA antibody levels, and reduced GFR at three months post-transplant. Donor-related predictors of graft loss are minimum GFR during the entire period of donor hospitalization and elevated ALT/AST levels; however, these factors become statistically insignificant when recipient GFR three months after KT is included in the model.

Keywords: kidney transplantation; expanded criteria donors; brain death; graft survival.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение критериев донорства органов остается одним из ключевых направлений в борьбе с дефицитом трансплантатов [1–3]. Согласно определению UNOS, к донорам почек с расширенными критериями относят доноров в возрасте 60 лет и более или в возрасте 50–59 лет при наличии как минимум двух из следующих факторов: гипертоническая болезнь в анамнезе, смерть от острого нарушения мозгового кровообращения, концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл [4].

В России, по данным сообщения регистра Российского трансплантологического общества, продолжается активное развитие посмертного донорства [5]. Однако вклад доноров с расширенными критериями в общий донорский пул и исходы таких трансплантаций локально изучены недостаточно. В частности, крайне редки крупные исследования, посвященные не только описанию непосредственных результатов, но и анализу факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами трансплантаций.

Известно, что на отдаленные результаты трансплантации влияет комплекс факторов, связанных как с донором (возраст, причина смерти, функция почек, гистологические изменения), так и с реципиентом (возраст, сенсibilизация, коморбидность) [6]. Тем не менее структура рисков может существенно варьировать в зависимости от популяции, практик кондиционирования доноров, изъятия и консервации органов, а также подходов к иммуносупрессии.

Цель: выявление характеристик доноров и реципиентов, ассоциированных с риском утраты функции почечного трансплантата при трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями и диагностированной смертью головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное многоцентровое исследование. Основой базы стала систематизированная информация Московского городского координационного центра органного донорства ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ о 254 донорах за 2021 и 2022 годы, соответствовавших расширенным критериям UNOS, в ряде случаев была изъята одна почка. База данных

доноров была дополнена информацией о 444 реципиентах, полученной из трансплантационных центров.

Статистический анализ

Описательные статистики качественных признаков представлены в виде абсолютных частот и процентных долей. Количественные признаки описаны в виде среднего и стандартного отклонения при распределении, близком к нормальному. В иных случаях – в виде медианы и границ первого и третьего квартилей. Соответствие нормальному распределению оценивали при помощи визуального анализа частотных и квантильных графиков («Q-Q plot»).

Оценку связи факторов с риском утраты функции ПАТ проводили при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Размер эффекта описывали как hazard ratio (HR) и 95% ДИ. Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals) и $\log(-\log)$ функций. Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска проводили при помощи анализа мартингалов остатков (martingale residuals). Также графики этих остатков анализировали на предмет влиятельных наблюдений совместно с анализом DFБЕТAs для идентификации влиятельных наблюдений. Проверку на мультиколлинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы и фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor). Для сравнения моделей между собой и оценки компромисса между качеством подгонки и сложностью модели использовали информационный критерий Акаике (AIC): меньшие значения указывали на лучшую модель. Прогностическую способность итоговой модели оценивали с помощью Harrell's C-индекса (Concordance index), который интерпретировался как вероятность того, что из двух случайно выбранных пациентов раньше произойдет событие у того, которого модель предсказала как имеющего более высокий риск.

Расчет размера выборки не проводился и был ограничен объемом фактически доступных данных (все доноры, удовлетворяющие критериям за 2021–2022 годы).

Оценивали двусторонний уровень значимости, значение P value < 0,05 считали статистически значимым. Анализ проведен в R 4.5.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Донорские факторы

Средний возраст доноров составил $58,3 \pm 4,8$, от 50 до 74 лет, 61% – мужчины ($n = 155$). Средний индекс массы тела $30,8 \pm 5,9$, от 18,4 до $54,7$ кг/м². У 37 (14,6%) доноров был подтвержденный сахарный диабет, а у 171 (67,3%) – системный атеросклероз.

В период госпитализации вплоть до эксплантации органов норадреналин использовался у 252 (99,2%)

доноров, адреналин – у 7 (2,8%). Максимальная доза норадреналина составила 525 [330; 800], от 60 до 3700 нг/кг/мин, адреналина – 150 [75,5; 340], от 10 до 1200 нг/кг/мин. У 18 (7,1%) доноров была проведена успешная сердечно-легочная реанимация.

Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) у доноров при поступлении, минимальная и перед изъятием составила $79,5 \pm 21,0$, от 22,7 до 134,7, $70,2 \pm 24,4$, от 10,1 до 134,7, $73,8 \pm 23,8$, от 10,1 до 134,7 мл/мин/1,73 м² соответственно. Кроме этого, мы оценили уровни ферментов при поступлении и перед изъятием: АЛТ – 28,0 [23; 43], от 7 до 406, и 28 [21; 46], от 7 до 866 ед./л, АСТ – 25,0 [18; 36], от 5 до 413, и 24,5 [17; 36], от 5 до 1090 ед./л соответственно.

Мультиорганное изъятие выполнено у 182 (71,7%) доноров, период холодовой консервации составил 14,4 [12,3; 17], от 6,9 до 26 часов.

В однофакторном анализе пол, возраст, индекс массы тела, диабет, системный атеросклероз и уровень вазопрессорной поддержки (норадреналин и адреналин) донора не были сопряжены с риском утраты ПАТ (рис. 1). Факт проведения сердечно-легочной реанимации и снижение СКФ при поступлении в стационар были сопряжены с риском как утраты ПАТ по любым причинам, так и утраты функции ПАТ. Минимальная СКФ, максимальные уровни АЛТ и АСТ и уровни перед изъятием были сопряжены с увеличением риска смерти-цензурированной утраты ПАТ.

Факторы реципиента

Средний возраст реципиентов составил $51,6 \pm 9,6$, от 19 до 72 лет, 60,2% – мужчины ($n = 271$). Средний индекс массы тела $25,8 \pm 4,5$, от 13,6 до 38,4 кг/м². 337 (78,4%) реципиентов получали лечение программным гемодиализом, Длительность заместительной почечной терапии на диализе составила 24 [12; 48], от 1 до 240 месяцев.

Среди наиболее важных компонентов коморбидного фона: ишемическая болезнь сердца – 73 (17,0%), в том числе ишемическая болезнь сердца и стентирование коронарных артерий в анамнезе – 47 (10,9%), диабет – 44 (10,2%), фибрилляция предсердий – 26 (6,0%), хроническая сердечная недостаточность – 63 (14,7%) реципиента.

Наиболее частой причиной ХБП был хронический гломерулонефрит – 179 (41,6%) пациентов, остальные причины встречались существенно реже: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – 61 (14,2%), диабетическая нефропатия – 49 (11,4%), гипертоническая нефропатия – 44 (10,2%), тубулоинтерстициальный нефрит – 25 (5,6%), вторичные гломерулопатии – 22 (5%), прочее – 15 (3,3%) реципиентов. Нефропатия неясного генеза была у 55 (12,2%) реципиентов.

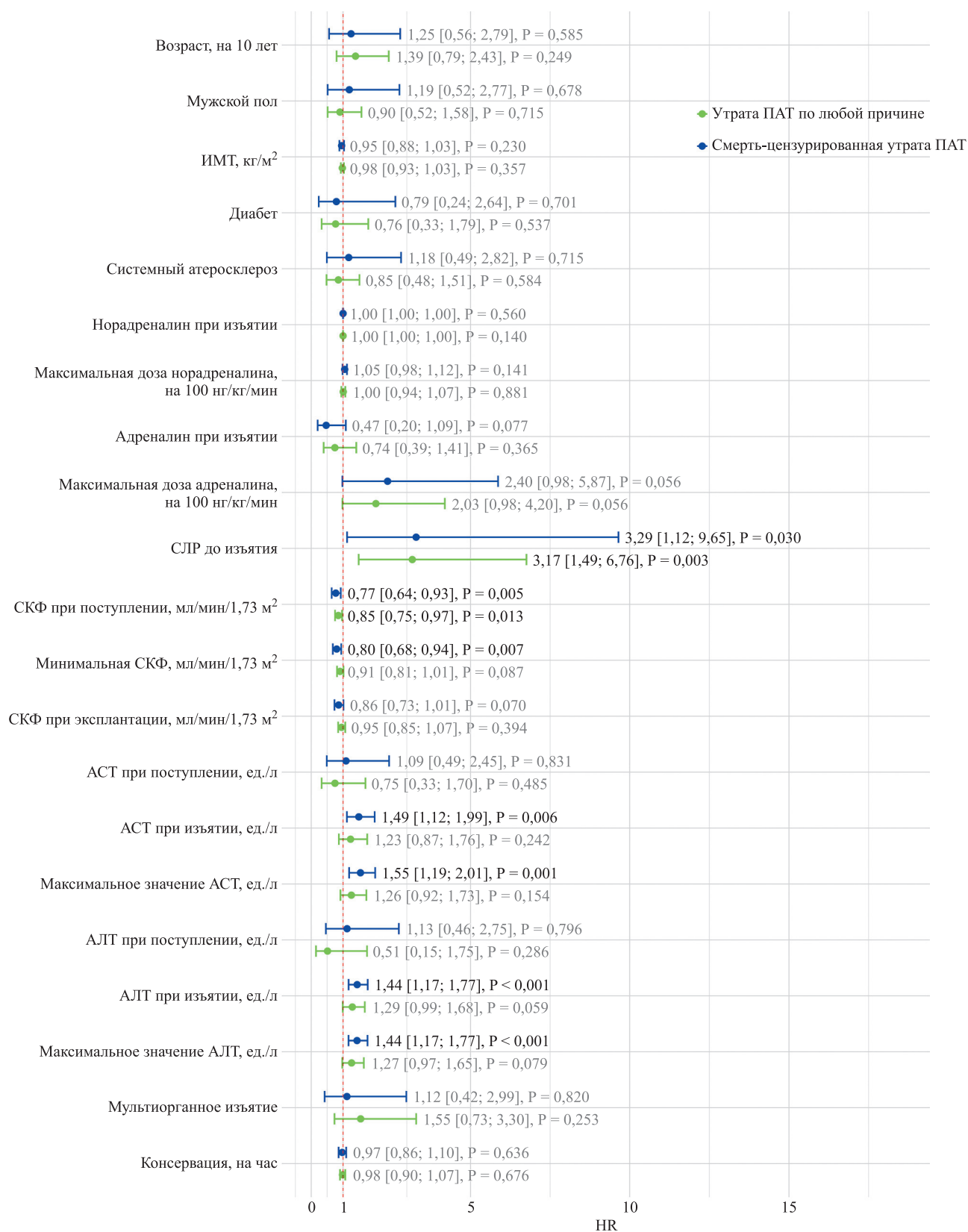


Рис. 1. Факторы доноров, потенциально сопряженные с риском утраты ПАТ. ИМТ – индекс массы тела; СЛР – сердечно-легочная реанимация; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза. Представлены оценки HR и 95% ДИ. Для СКФ приведены оценки на каждые 10 мл/мин/1,73 м², для АЛТ и АСТ – на каждые 100 ед./л

Fig. 1. Donor factors potentially associated with the risk of graft loss. ИМТ – body mass index; СЛР – cardiopulmonary resuscitation; СКФ – glomerular filtration rate (СКД-EPI); АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase. Hazard ratio (HR) estimates and 95% confidence intervals (CI) are shown. For СКФ, estimates are presented per 10 mL/min/1.73 m²; for АЛТ and АСТ – per 100 U/L

MFI I класса >500 единиц имели 40 (9,2%) реципиентов (2071,5 [1111,0; 3799], от 725 до 19 477 единиц), MFI II класса >500 единиц – 56 (12,8%) реципиентов (2618 [1305,5; 7269], от 526 до 20 772 единиц).

Большинство пациентов получили в качестве индукции иммуносупрессии базиликсимаб и метилпреднизолон – 362 (84,2%), 61 (14,2%) – антитимоцитарный иммуноглобулин и метилпреднизолон, 4 (0,9%) – базиликсимаб + антитимоцитарный иммуноглобулин + метилпреднизолон, 3 (0,7%) пациента получили только метилпреднизолон.

403 (93,9%) реципиента в качестве базовой иммуносупрессии получали стандартную трехкомпонентную терапию: ингибиторы кальциневрина, микофенолаты и метилпреднизолон.

Примерно у трети реципиентов (n = 147, 34,3%) функция трансплантата была отсроченной. Медиана количества сеансов гемодиализа до восстановления функции у таких пациентов составила 3 [2; 6], от 1 до 26. Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) при выписке, через 1, 3, 6, 12 месяцев составила: 37,0 (17,9), от 5,0 до 109,5; 40,0 (17,9), от 5,6 до 95,0; 44,8 (16,9), от 4,2 до 97,7; 46,4 (15,3), от 5,4 до 88,4; 46,2 (15,8), от 4,8 до 94,9 мл/мин/1,73 м² соответственно.

В однофакторном анализе возраст, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и ХБП в исходе мочекаменной болезни были ассоциированы только с утратой функции по любой причине, но не со смерть-цензурированной (рис. 2). Нефропатия неясного генеза и уровень анти-HLA антител к антигенам первого класса – со смерть-цензурированной

утратой ПАТ. Диабет, уровень анти-HLA антител к антигенам второго класса, отсроченная функция, количество сеансов гемодиализа после АТП и уровень СКФ были ассоциированы с риском утраты ПАТ по любой причине и смерть-цензурированной утратой ПАТ.

В многофакторном анализе мы отошли от распространенной, но широко критикуемой статистикой практики пошагового отбора предикторов и включили в модели факторы группами на основании биологической природы изучаемых явлений.

В табл. 1–3 проведен анализ характеристик донора и реципиента, потенциально связанных с риском утраты функции ПАТ.

Возраст донора, как биологическая детерминанта, не был статистически значимо ассоциирован с риском утраты функции ПАТ ни в одной из моделей (модели 1 и 2 в табл. 1). Факт проведения успешной сердечно-легочной реанимации был ассоциирован с риском утраты функции ПАТ, но только в модели, не включающей СКФ донора. Помимо этого, значимо ассоциирован с риском был уровень АЛТ и АСТ, которые были объединены в один показатель при помощи анализа главных компонент. Мы оценивали СКФ донора при поступлении, минимальный уровень и перед изъятием. Наилучшее качество моделей обеспечило использование минимального уровня СКФ.

Среди факторов реципиента сахарный диабет с поражением органов мишеней и нефропатия неясного генеза были значимо ассоциированы с риском даже при условии включения в модель уровней MFI к антигенам первого и второго класса.

Таблица 1

Многофакторный анализ характеристик, потенциально связанных с риском утраты функции ПАТ. Модели 1, 2, 3

Multivariate analysis of factors potentially associated with the risk of loss of kidney graft function

Показатель	Модель 1. AIC = 287,043, С-индекс = 0,574			Модель 2. AIC = 283,788, С-индекс = 0,635			Модель 3. AIC = 278,063, С-индекс = 0,630		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Возраст донора, на каждый год	1,018	0,938; 1,105	0,668	1,011	0,931; 1,097	0,8			
Сердечно-легочная реанимация, да/нет	3,331	1,132; 9,800	0,029	2,287	0,753; 6,942	0,144			
Консервация, на каждый час	0,966	0,853; 1,094	0,59	0,962	0,847; 1,093	0,554			
Минимальная СКФ, мл/мин/1,73 м ²				0,98	0,963; 0,997	0,021	0,981	0,965; 0,997	0,023
АЛТ, АСТ*							1,167	1,039; 1,311	0,009

Примечание. * – первая главная компонента, полученная по исходным значениям АСТ и АЛТ (метод главных компонент), отражает совокупную вариацию уровней АСТ и АЛТ. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, СКД-EPI; AIC – информационный критерий Акаике.

Note. * – First principal component obtained from baseline AST and ALT values (principal component method). Reflects the total variation in AST and ALT levels. СКФ – glomerular filtration rate, estimated by creatinine clearance (CKD-EPI); AIC – Akaike information criterion.

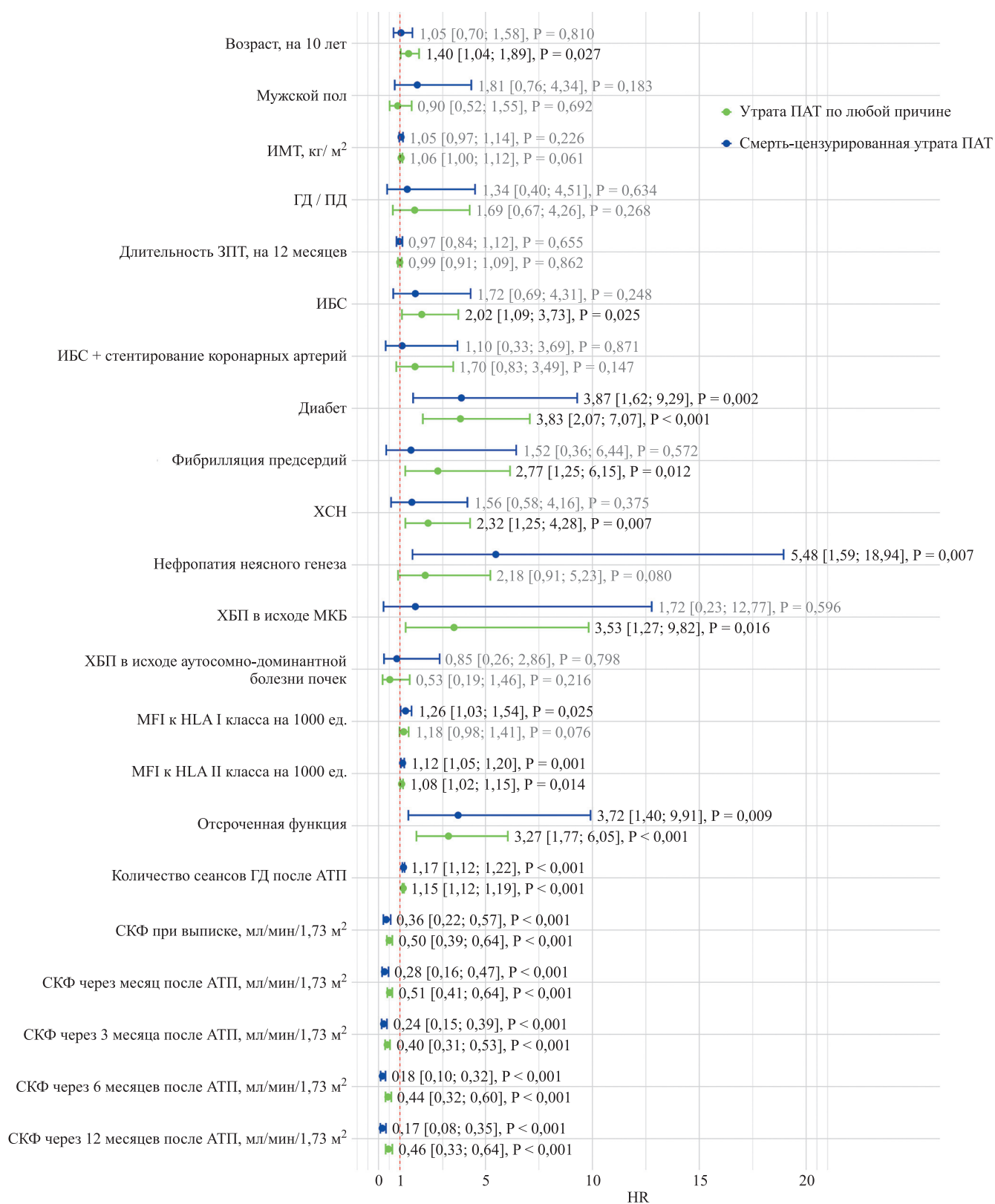


Рис. 2. Факторы реципиентов, потенциально сопряженные с риском утраты ПАТ. ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь сердца; МКБ – мочекаменная болезнь; АТП – аллотрансплантация почки; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ); MFI – средняя интенсивность иммунофлуоресценции; HLA – лейкоцитарные антигены человека. Представлены оценки HR и 95% ДИ. Для СКФ приведены оценки на каждые 10 мл/мин/1,73 м²

Fig. 2. Recipient factors potentially associated with the risk of kidney graft loss. ГД – hemodialysis; ПД – peritoneal dialysis; ИБС – ischemic heart disease; ХБП – chronic kidney disease; МКБ – urolithiasis; АТП – kidney allotransplantation; СКФ – glomerular filtration rate (СКД-ЕПІ); MFI – mean fluorescence intensity; HLA – human leukocyte antigens. Hazard ratio (HR) estimates and 95% confidence intervals (CI) are presented. For СКФ, estimates are provided per 10 mL/min/1.73 м²

И антитела к антигенам первого класса, и антитела к антигенам второго класса при включении их в модель по отдельности были ассоциированы с риском утраты функции ПАТ (в этой работе не показано), но при их одновременном включении статистически значимой была толь-

ко связь с антителами к антигенам второго класса (табл. 2).

При одновременном включении в модель 6 (табл. 3) минимальной СКФ донора, АЛТ и АСТ донора, диабета с поражением органов-мишеней реципиента, нефропатии неясного генеза реципиента

Таблица 2

Многофакторный анализ характеристик, потенциально связанных с риском утраты функции ПАТ. Модели 4 и 5

Multivariate analysis of recipient characteristics potentially associated with the risk of loss of kidney graft function. Models 4 and 5

Показатель	Модель 4. AIC = 279,880, С-индекс = 0,771			Модель 5. AIC = 249,720, С-индекс = 0,801		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней реципиента, да/нет	5,643	2,098; 15,18	<0,001	4,665	1,800; 12,09	0,002
Нефропатия неясного генеза реципиента, да/нет	4,218	1,412; 12,60	0,01	3,248	1,037; 10,18	0,043
АДПБП, да/нет	1,601	0,433; 5,914	0,481			
Мочекаменная болезнь, да/нет	3,134	0,395; 24,86	0,28			
MFI, антигены I класса, на 1000 ед.				1,244	0,979; 1,581	0,073
MFI, антигены II класса, на 1000 ед.				1,106	1,025; 1,193	0,01

Примечание. АДПБП – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; AIC – информационный критерий Акаике.

Note. АДПБП – autosomal dominant polycystic kidney disease; AIC – Akaike information criterion.

Таблица 3

Многофакторный анализ характеристик, потенциально связанных с риском утраты функции ПАТ. Модели 6, 7, 8

Multivariate analysis of characteristics potentially associated with the risk of loss of kidney graft function (Models 6, 7, and 8)

Показатель	Модель 6. AIC = 238,063, С-индекс = 0,830			Модель 7. AIC = 147,515, С-индекс = 0,911			Модель 8. AIC = 116,677, С-индекс = 0,952		
	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value	HR	95% ДИ	P value
Минимальная СКФ донора, мл/мин/1,73 м ²	0,982	0,965; 1,000	0,045	0,985	0,956; 1,016	0,344			
АЛТ, АСТ донора*	1,208	1,063; 1,372	0,004	1,166	0,990; 1,373	0,066			
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней реципиента, да/нет	3,727	1,380; 10,07	0,009	7,558	1,680; 33,99	0,008	6,833	2,053; 22,74	0,002
Нефропатия неясного генеза реципиента, да/нет	3,816	1,212; 12,02	0,022	7,162	1,587; 32,31	0,01	5,544	1,362; 22,56	0,017
MFI, антигены II класса, на 1000 ед.	1,125	1,039; 1,218	0,004	1,424	1,208; 1,680	<0,001	1,129	1,030; 1,238	0,01
Отсроченная функция трансплантата, да/нет				0,477	0,120; 1,895	0,293			
СКФ через три месяца после выписки, на мл/мин/1,73 м ²				0,888	0,838; 0,940	<0,001	0,888	0,843; 0,935	<0,001

Примечание. * – первая главная компонента, полученная по исходным значениями АСТ и АЛТ (метод главных компонент), отражает совокупную вариацию уровней АСТ и АЛТ. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, оцененная по клиренсу креатинина, СКД-EPI; AIC – информационный критерий Акаике.

Note. * – First principal component obtained from baseline AST and ALT values (principal component method). Reflects the total variation in AST and ALT levels. СКФ – glomerular filtration rate (estimated by СКД-EPI creatinine equation); AIC – Akaike information criterion.

и уровня антител к антигенам II класса все факторы были статистически значимо ассоциированы с риском утраты функции ПАТ.

При включении показателей после трансплантации – отсроченной функции ПАТ и СКФ через три месяца – минимальная СКФ донора и уровни АЛТ и АСТ уже не были значимо связаны с риском. Более того, упрощение модели путем удаления этих факторов улучшило ее метрики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ни в одной из моделей возраст донора не был статистически значимо ассоциирован с риском утраты функции ПАТ. В исследовании возраст доноров находился в достаточно широком диапазоне – от 50 до 74 лет. При этом закономерно ожидать меньший функциональный резерв у доноров старших возрастных групп [7, 8]. Возраст половины доноров находился в интервале 55–62 лет. Вероятно, в этом диапазоне функциональное состояние почек находится примерно на одном и том же уровне [9].

Одним из самых значимых факторов риска утраты ПАТ в нашем исследовании были минимальная СКФ, что подтверждается данными других исследований [10, 11].

Кроме этого, потенциально важным фактором может быть уровень АЛТ и АСТ – в многофакторных моделях, включающих характеристики донора и реципиента до трансплантации или в ранние сроки послеоперационного периода повышение уровня печеночных ферментов было сопряжено с увеличением риска утраты ПАТ. В настоящее время мы не можем аргументированно объяснить пути реализации их биологического эффекта в данном контексте. По-видимому, риск утраты ПАТ и уровни ферментов косвенно связаны через метаболический синдром, ишемическое и реперфузионное повреждение и т. п. Возможно, у доноров с существенно повышенными уровнями АЛТ и АСТ требуется более тщательная оценка состояния почек. Данный феномен нуждается в дальнейшем изучении.

Примечательно, что после включения в модель СКФ реципиента через три месяца после АТП ни СКФ донора, ни уровни АЛТ и АСТ донора не были ассоциированы с риском утраты ПАТ. В связи с этим можно сделать вывод, что СКФ реципиента после трансплантации несет в себе большую факторную нагрузку по сравнению с характеристиками донора.

Связь утраты ПАТ с возрастом реципиента, ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью и ХБП в исходе мочекаменной болезни реализуется через увеличение риска смерти реципиента. Об этом свидетельствует статистически значимая связь только с риском утраты ПАТ по любой причине, но не со смерть-цензурированной утратой ПАТ. Отметим,

что наибольшее значение для нас имела именно утрата функции ПАТ, когда смерть реципиента была причиной цензурирования. Смерть-цензурированная выживаемость ПАТ дает представление о риске утраты именно функции ПАТ на субъектном уровне, тогда как общая выживаемость (утрата ПАТ по любой причине) – лишь о риске утраты ПАТ как органа на популяционном уровне и в меньшей степени характеризует степень реализации его функционального потенциала.

Ассоциация диабета реципиента и риска утраты ПАТ известна [12]. Интересен тот факт, что нефропатия неясного генеза в многофакторной модели (6–8) была статистически значимо ассоциирована с риском утраты ПАТ. Вероятно, это можно объяснить большой частотой возвратной патологии трансплантата, исходя из количества биопсий трансплантатов «по требованию» [13]. При этом судьба трансплантата, например, в случае возврата IgA-нефропатии [14] и фокально-сегментарного гломерулосклероза [15], может существенно различаться. Это явно свидетельствует о необходимости точной верификации причины ХБП у пациентов, включенных в лист ожидания почечного трансплантата.

На основании проведенного анализа мы разработали онлайн-приложение, доступное на любых платформах, которое предназначено для визуализации связи различных характеристик донора и реципиента с риском утраты ПАТ [16].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное исследование. Для повышения объективности мы не выбирали доноров по конкретным критериям, а включили в анализ всех эффективных доноров с расширенными критериями в течение анализируемого периода.

Период наблюдения в исследовании был ограничен четырьмя годами после АТП, поэтому выявленные факторы риска могут быть актуальными только для среднесрочных результатов.

При оценке функции трансплантата мы не учитывали протеинурию и тот факт, что СКФ может быть завышена вследствие гиперфльтрации.

Некоторые потенциально важные факторы, в частности результаты биопсии, мы не включали по причинам малого количества наблюдений, некорректируемых нарушений допусков или невозможности контролировать «collider bias» (Парадокс Берксона).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными факторами риска утраты функции почечного трансплантата являются диабет, нефропатия неясного генеза реципиента и сенсбилизация к HLA антигенам II класса. Возраст донора, как биологическая детерминанта, не был сопряжен с риском утраты ПАТ. Эффект от возраста, по-видимому, реализуется

через скорость клубочковой фильтрации у донора. При этом скорость клубочковой фильтрации у донора становится статистически не значимой при включении в модель скорости клубочковой фильтрации реципиента через три месяца после трансплантации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ferreira E, Costa J, Romãozinho C, Santos L, Macário F, Bastos C et al. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation From Expanded-Criteria Deceased Donors: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2017 May; 49 (4): 770–776. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.051.
2. Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K et al. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Feb; 30 (2): 217–222. doi: 10.1093/ndt/gfu212.
3. Querard AH, Le Borgne F, Dion A, Giral M, Mourad G, Garrigue V et al. Propensity score-based comparison of the graft failure risk between kidney transplant recipients of standard and expanded criteria donor grafts: Toward increasing the pool of marginal donors. *Am J Transplant.* 2018 May; 18 (5): 1151–1157. doi: 10.1111/ajt.14651.
4. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3 Suppl 4: 114–125. doi: 10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x.
5. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (3): 8–30. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2023; 25 (3): 8–30. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-8-30>.
6. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep; 52 (3): 553–586. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.005.
7. Cakmak U, Merhametsiz O, Ay N. The Impact of Living Kidney Donor Glomerular Filtration Rate on Graft Survival. *Medicina (Kaunas).* 2025 Mar 25; 61 (4): 580. doi: 10.3390/medicina61040580.
8. Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N, Rostaing L, Del Bello A, Girerd S et al. The age-calibrated measured glomerular filtration rate improves living kidney donation selection process. *Kidney Int.* 2018 Sep; 94 (3): 616–624. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.016.
9. Waas T, Schulz A, Lotz J, Rossmann H, Pfeiffer N, Beutel ME et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Sci Rep.* 2021 May 13; 11 (1): 10165. doi: 10.1038/s41598-021-89442-7.
10. Irish GL, Coates PT, Clayton PA. Association of Admission, Nadir, and Terminal Donor Creatinine With Kidney Transplantation Outcomes. *Kidney Int Rep.* 2021 May 15; 6 (8): 2075–2083. doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.005.
11. Bellini MI, Nozdrin M, Pengel L, Knight S, Papalois V. How good is a living donor? Systematic review and meta-analysis of the effect of donor demographics on post kidney transplant outcomes. *J Nephrol.* 2022 Apr; 35 (3): 807–820. doi: 10.1007/s40620-021-01231-7.
12. Liu C, Chen Q, Sun Z, Liang G, Yan F, Niu Y. Pre-transplant Diabetes Mellitus and Kidney Transplant Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Proc.* 2024 Dec; 56 (10): 2149–2157. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.10.032.
13. Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина (Рудакова) ЛЮ, Ким ИГ, Томилиная НА. Морфологическая структура дисфункции почечного трансплантата в зависимости от срока после трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (S1): 102–103. Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyuhina (Rudakova) LYU, Kim IG, Tomilina NA. Morphological structure of renal graft dysfunction depending on the time after transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2018; 20 (S1): 102–103.
14. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Jouve T, Bugnazet M, Malvezzi P, Muhsin SA et al. Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Aug; 16 (8): 1247–1255. doi: 10.2215/CJN.00910121.
15. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Mazzali M, Manfredi RC, Bauer AC, de Zeeuw D et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Feb 7; 15 (2): 247–256. doi: 10.2215/CJN.08970719.
16. Оценка вероятности утраты функции почечного трансплантата (веб-приложение). Estimation of the probability of loss of renal graft function (web application). <https://bankeevda.shinyapps.io/100725/>.

Статья поступила в редакцию 23.06.2025 г.

The article was submitted to the journal on 23.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-57-66

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

С.С. Кариев¹, Ф.Р. Насыров¹, Ш.Ш. Шавахабов¹, С.Х. Ибрагимов², З.Т. Маткаримов², Э.Р. Ибадов¹

¹ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии», Ташкент, Республика Узбекистан

² ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Республика Узбекистан

Цель: изучить влияние трансплантации почки на эректильную функцию и репродуктивное здоровье мужчин с хронической болезнью почек. **Материал и методы.** Проспективное наблюдение у 276 пациентов мужского пола (средний возраст $44,3 \pm 5,8$ года) с хронической болезнью почек, которым выполнена трансплантация почки от живого родственного донора. Эректильную функцию оценивали по международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5), для диагностики гемодинамики в сосудах полового члена использовали ультразвуковое исследование с доплерографией артерий полового члена, гормональный профиль пациентов оценивали по уровням тестостерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, репродуктивную функцию – по спермограмме и объему яичек на пяти этапах исследования: исходно, при высокой азотемии, через 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации почки. В лечении эректильной дисфункции у пациентов после трансплантации почки использовали ингибиторы фосфодиэстеразы-5 в дозе 5 мг ежедневно в течение 3 месяцев, далее в дозе 20 мг «по требованию», специальный комплекс упражнений для мышц дна таза, вакуум-терапию и физиолечение. **Результаты.** У 65,6% пациентов эректильная функция полностью восстановилась через 12 месяцев, доля умеренно-легкой эректильной дисфункции снизилась до 9,4%, а легкая форма сохранялась у 25% из-за сосудистых, гормональных и психоэмоциональных факторов. Средний показатель по данным анкеты МИЭФ-5 вырос с $13,2 \pm 0,1$ до $21,2 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), средний показатель пиковой систолической скорости в кавернозных артериях справа увеличился с $5,6 \pm 0,1$ до $7,2 \pm 0,1$ см/с ($p < 0,001$), уровень тестостерона – с $4,6 \pm 0,1$ до $5,6 \pm 0,2$ нг/мл ($p < 0,001$), частота нормоспермии – с 37,3% до 61,2% ($p < 0,001$). У 34,4% эректильная дисфункция сохранялась. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об эффективном восстановлении эректильной функции и фертильности у большинства пациентов после трансплантации почки и комплексной коррекции остаточных сосудистых, гормональных и психоэмоциональных нарушений.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, эректильная дисфункция, трансплантация почки, гормональный статус, доплерография сосудов полового члена, сперматогенез.

Для корреспонденции: Ибрагимов Сардор Хамдамович. Адрес: Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Кичик халка йули, д. 10. Тел. 99 (890) 327-92-89. E-mail: dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Corresponding author: Sardor Ibragimov. Address: 10, Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, 100115, Uzbekistan. Phone: 99 (890) 327-92-89. E-mail: dr.sardor.ibragimov@gmail.com

IMPACT OF KIDNEY TRANSPLANTATION ON ERECTILE FUNCTION AND REPRODUCTIVE HEALTH IN MEN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

S.S. Kariev¹, F.R. Nasyrov¹, Sh.Sh. Shavakhabov¹, S.Kh. Ibragimov², Z.T. Matkarimov², E.R. Ibadov¹

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Urology, Tashkent, Uzbekistan

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery, Tashkent, Uzbekistan

Objective: to evaluate the impact of kidney transplantation (KT) on erectile function and reproductive health in men with chronic kidney disease (CKD). **Materials and methods.** A prospective study was conducted involving 276 male patients (mean age 44.3 ± 5.8 years) with CKD who underwent KT from a living related donor. Erectile function was assessed using the International Index of Erectile Function (IIEF-5). Penile hemodynamics were evaluated by Doppler ultrasonography of the penile arteries, while hormonal status was determined by measuring serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone (FSH) levels. Reproductive function was assessed by semen analysis and testicular volume measurements at five time points: baseline, at high azotemia, and at 3, 6, and 12 months post-transplantation. Management of post-transplant erectile dysfunction included phosphodiesterase type 5 inhibitors (IIEF-5, 5 mg daily for 3 months, followed by 20 mg on demand), pelvic floor muscle exercises, vacuum therapy, and physiotherapy. **Results.** After 12 months of follow-up, erectile function was fully restored in 65.6% of patients. The proportion of moderate-to-mild erectile dysfunction decreased to 9.4%, while mild dysfunction persisted in 25% of patients, primarily due to residual vascular, hormonal, and psychoemotional factors. The mean IIEF-5 score increased significantly from 13.2 ± 0.1 to 21.2 ± 0.2 ($p < 0.001$). The average peak systolic velocity in the right cavernous artery rose from 5.6 ± 0.1 cm/s to 7.2 ± 0.1 cm/s ($p < 0.001$). Serum testosterone levels increased from 4.6 ± 0.1 ng/ml to 5.6 ± 0.2 ng/ml ($p < 0.001$), and the proportion of patients with normospermia grew from 37.3% to 61.2% ($p < 0.001$). Erectile dysfunction persisted in 34.4% of patients despite therapy. **Conclusion.** The findings demonstrate a significant restoration of erectile function and fertility in most patients following KT and supported by comprehensive management of residual vascular, hormonal, and psychoemotional disorders.

Keywords: chronic kidney disease, erectile dysfunction, kidney transplantation, hormonal status, penile Doppler ultrasound, spermatogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Эректильная дисфункция (ЭД) является одним из значимых осложнений при хронической болезни почек (ХБП), и, согласно исследованиям, ей подвержены от 70 до 86% пациентов, включая больных на гемодиализе (77–84%) и перитонеальном диализе (до 84%) [1–3]. В последние десятилетия активно изучаются механизмы развития ЭД и репродуктивных расстройств (РР) у больных с ХБП, которые, как правило, имеют многофакторную природу и обусловлены сочетанием гормональных нарушений, уремической интоксикации, сосудистых поражений и метаболических проблем. Важность данной темы обусловлена не только физическими последствиями ЭД, но и ее влиянием на психоэмоциональное состояние пациентов, что приводит к социальной изоляции и ухудшению общего качества жизни [4–6].

Большой интерес представляет влияние трансплантации почки (ТП) на эректильную функцию (ЭФ), так как ТП не только продлевает жизнь, но и улучшает ее качество у пациентов с ХБП, а благо-

даря нормализации гормональных нарушений ТП улучшает сексуальное здоровье (либидо) пациентов [7–10]. Однако распространенность ЭД после ТП все еще сохраняется на уровне 46% [8, 11–13].

Данные, подтверждающие влияние ТП на ЭФ, по-прежнему ограничены ввиду небольшого числа исследований, что подчеркивает необходимость дальнейших научных изысканий. Актуальность исследования обусловлена также и необходимостью комплексной оценки факторов, влияющих на восстановление ЭФ у пациентов после ТП.

В отличие от предыдущих фундаментальных работ, фокусировавшихся на гистологических изменениях, мы представили клинически значимые корреляции между восстановлением гемодинамики полового члена, гормональным профилем и показателями сперматогенеза. Новизна исследования заключается в сочетании длительного проспективного наблюдения с одновременным анализом репродуктивного здоровья и варикоцеле, что ранее не изучалось в едином протоколе. Это позволило выявить ключевые предикторы успешного восстановления

эректильной функции, актуальные для клинической практики.

Цель исследования: изучить влияние ТП на ЭФ и репродуктивное здоровье мужчин с ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе исследования лежит проспективный анализ результатов лечения 276 мужчин с ХБП, перенесших ТП от живого родственного донора в ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова» и получавших лечение по поводу ЭД в ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии» (Ташкент, Узбекистан). Средний возраст пациентов составил $34,9 \pm 1,9$ года. Большинство пациентов находились в молодом возрасте (18–44 лет) – 83,7%. Доля пациентов среднего возраста (45–59 лет) составила 12,3%, пожилого возраста (60–74 лет) – лишь 4,0%.

Первичной причиной развития ХБП 5-й стадии в большинстве случаев (88,8%) являлся хронический гломерулонефрит. Реже встречались поликистоз почек (2,9%), ХБП неясной этиологии (2,5%), мочекаменная болезнь (2,2%), хронический пиелонефрит (1,4%), сахарный диабет II типа и врожденные аномалии мочевыводящей системы (по 1,1% соответственно).

Исследование соответствовало Хельсинкской декларации, все пациенты дали информированное согласие, протокол одобрен локальным этическим комитетом.

Критериями включения в исследование являлись: мужчины с сохранной ЭФ, наличие постоянного полового партнера, стабильная функция трансплантата, отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии обострения или декомпенсации (сахарный диабет и артериальная гипертензия II–III стадии и др.).

В общем, исследование включало следующие этапы наблюдения за пациентами с ХБП с оценкой ЭФ:

- инициальный этап – оценка состояния ЭФ до развития выраженной почечной недостаточности;
- стадия высокой азотемии – период ХБП 5-й стадии, характеризующийся накоплением уремических токсинов и ухудшением системных функций, включая ЭФ;
- через 3 месяца после ТП – первый контрольный период, отражающий ранний этап адаптации организма, начальную стабилизацию гормонального фона и улучшение гемодинамических показателей;
- через 6 месяцев после ТП – оценка ЭФ в среднесрочной перспективе, когда предположительно происходит дальнейшее восстановление эндотелиальной функции и гормонального статуса;
- через 12 месяцев после ТП – долгосрочная оценка, фиксирующая окончательные результаты влияния

терапии на ЭФ, включая полное или частичное восстановление ЭФ.

Для обеспечения репрезентативности данных на «инициальном этапе» (до развития выраженной ХПН) исследование включало пациентов, которые уже состояли на учете в центре трансплантации как кандидаты на родственную пересадку почки, прошли стандартное предтрансплантационное обследование, включающее оценку ЭФ и репродуктивного здоровья. Это позволило получить исходные данные до наступления терминальной стадии ХПН.

ЭФ оценивалась с помощью международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) с классификацией: тяжелая ЭД (≤ 7), умеренная (8–11), умеренно-легкая (12–16), легкая (17–21), отсутствие ЭД (22–25). Для диагностики гемодинамики в сосудах полового члена использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией артерий полового члена с измерением пиковой систолической скорости (ПикСС) кавернозных и дорсальной артерий. Гормональный профиль (по уровням тестостерона, лютеинизирующего гормона – ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ) анализировался методом иммуноферментного анализа (ИФА). Объем яичек измерялся с помощью УЗИ и орхидометра. Репродуктивная функция оценивалась по спермограмме, с оценкой частоты встречаемости случаев нормоспермии, астенозооспермии, олигозооспермии, ОАТ-синдрома (олигоастенотератозооспермия) и азооспермии в общей выборке пациентов. Варикоцеле диагностировалось с помощью УЗИ мошонки с доплерографией (градация: 1–3-я степень).

В лечении сохраняющейся ЭД у пациентов после ТП нами были применены препараты первой линии – ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (силденафил 5 мг ежедневно или тадалафил 2,5–5 мг ежедневно) в течение 3 месяцев с последующим переходом на стандартные терапевтические дозы (силденафил 20–50 мг / тадалафил 10–20 мг) по требованию за 30 минут до полового акта, специальный комплекс упражнений для мышц тазового дна, улучшающий кровоснабжение полового члена, а также вакуум-терапию первые 10 сеансов проводили ежедневно, а остальные 12 сеансов – с перерывами в 2 дня, и физиолечение аппаратом по 15 мин в течение 10 дней.

Для анализа полученных данных использовались методы описательной и сравнительной статистики. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation, США). Дескриптивная статистика применялась для характеристики клинко-демографических показателей пациентов, включая вычисление средних значений (M), стандартных отклонений (m) и процентных

распределений. Для оценки статистически значимых различий на различных этапах наблюдения использовался односторонний дисперсионный анализ (ANOVA). Для анализа категориальных переменных использовался критерий хи-квадрат (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В инициальный период (до ТП) по шкале МИЭФ-5 большинство пациентов (52,5%) не имели признаков ЭД, тогда как у 47,5% отмечалась легкая форма ЭД (табл. 1).

Однако на стадии высокой азотемии все пациенты потеряли нормальную ЭФ, 87,0% имели умеренно-легкую ЭД, а 12,3% – умеренную. Через 3 месяца после ТП началось восстановление ЭФ: доля пациентов с умеренно-легкой ЭД снизилась до 68,8%, а 21,7% пациентов имели легкую форму ЭД. Через 6 месяцев у 72,5% реципиентов сохранялась умеренно-легкая ЭД, в то время как 23,6% еще испытывали умеренные нарушения, а легкая форма наблюдалась у 4,0% пациентов. Через 12 месяцев после трансплантации у 65,6% пациентов полностью восстановилась нормальная ЭФ, доля умеренно-легкой ЭД снизилась до 9,4%, а легкая форма сохранялась у 25%.

Также, анализируя динамику средних значений МИЭФ-5 у обследованных 276 реципиентов, можно отметить, что у пациентов с трансплантированной почкой отмечается восстановление ЭФ (рис. 1).

Если до ТП показатель составлял $21,6 \pm 0,1$, то на стадии высокой азотемии он снижался до $13,2 \pm 0,1$, указывая на значительное ухудшение эрекции. В первые три месяца после операции наблюдалось частичное улучшение до $15,0 \pm 0,1$, через шесть месяцев показатель увеличивался до $18,4 \pm 0,2$, а через год после ТП практически возвращался к исходному уровню, достигая $21,2 \pm 0,2$. Согласно одностороннему дисперсионному анализу (ANOVA), данные изменения были статистически значимы ($F(4,1375) = 702,33$; $p < 0,001$), что свидетельствует о закономерной динамике восстановления (рис. 1).

Параллельно с улучшением ЭФ происходили изменения в кровотоке полового члена, что отражено в показателях пиковой систолической скорости в кавернозных и дорсальной артериях (табл. 2).

Исходные значения составляли $6,5 \pm 0,1$ см/с в правой кавернозной артерии, $6,3 \pm 0,1$ см/с в левой кавернозной артерии и $12,4 \pm 0,2$ см/с в дорсальной артерии. На стадии высокой азотемии эти показатели снижались до $5,6 \pm 0,1$, $5,4 \pm 0,1$ и $10,7 \pm 0,2$ см/с соответственно, отражая ухудшение артериального притока. В течение первого года после ТП кровоток постепенно восстанавливался: через три месяца он составлял $5,8 \pm 0,1$, $5,7 \pm 0,1$ и $11,2 \pm 0,2$ см/с, через шесть месяцев – $6,3 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,1$ и $12,1 \pm 0,2$ см/с, а через год показатели достигали $7,2 \pm 0,1$, $7,1 \pm 0,1$ и $13,9 \pm 0,2$ см/с, что превышало исходные значения. Различия статистически значимы ($F(4,1375) = 194,69$;

Таблица 1

Динамика степени тяжести ЭД по данным шкалы МИЭФ-5 на этапах исследования
Erectile dysfunction (ED) severity according to the IIEF-5 scale at different stages of the study

Степень ЭД по МИЭФ-5	Исходно	Стадия высокой азотемии	Через 3 мес. после ТП	Через 6 мес. после ТП	Через 12 мес. после ТП
Тяжелая ЭД	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Умеренная	0 (0,0%)	34 (12,3%)	26 (9,4%)	65 (23,6%)	0 (0,0%)
Умеренно-легкая	0 (0,0%)	240 (87,0%)	190 (68,8%)	200 (72,5%)	26 (9,4%)
Легкая	131 (47,5%)	2 (0,7%)	60 (21,7%)	11 (4,0%)	69 (25,0%)
Нет ЭД	145 (52,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	181 (65,6%)
Всего	276 (100,0%)	276 (100,0%)	276 (100,0%)	276 (100,0%)	276 (100,0%)

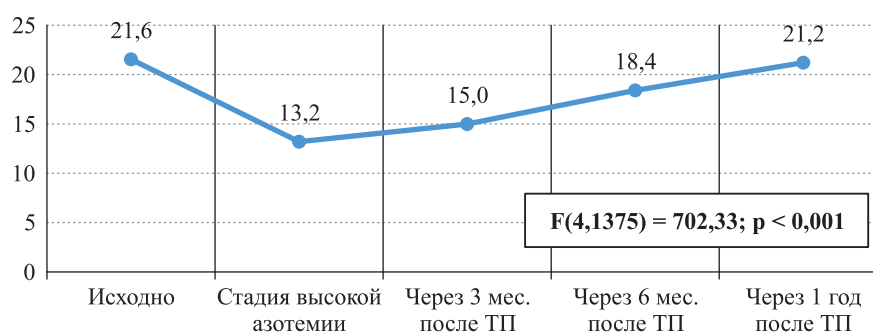


Рис. 1. Динамика средних показателей МИЭФ-5 в группе ТП

Fig. 1. Mean IIEF-5 scores in the kidney transplant group

$p < 0,001$; $F(4,1375) = 68,40$; $p < 0,001$; $F(4,1375) = 43,09$; $p < 0,001$).

Объем яичек не претерпел существенных изменений (рис. 2).

Исходно объем правого яичка составлял $16,9 \pm 0,2 \text{ см}^3$, левого – $12,8 \pm 0,2 \text{ см}^3$. На стадии высокой азотемии объем правого яичка уменьшился до $16,6 \pm 0,2 \text{ см}^3$, а левого – до $12,3 \pm 0,2 \text{ см}^3$. В течение года после ТП колебания были незначительными: через три месяца объем оставался практически неизменным ($16,5 \pm 0,2$ и $12,3 \pm 0,2 \text{ см}^3$ соответственно), через

6 месяцев наблюдался небольшой рост до $16,8 \pm 0,2$ и $12,5 \pm 0,2 \text{ см}^3$, а к двенадцатому месяцу объем снова снижался до $16,3 \pm 0,2$ и $12,1 \pm 0,2 \text{ см}^3$. Статистически значимое различие отмечено только для правого яичка ($F(4,1375) = 3,66$; $p = 0,006$), тогда как для левого изменений не выявлено ($F(4,1375) = 2,09$; $p = 0,08$).

В анализе гормонального статуса выявлена закономерная динамика уровней тестостерона, ЛГ и ФСГ (табл. 3). Уровень тестостерона, исходно составлявший $5,2 \pm 0,2 \text{ нг/мл}$, снижался на стадии высокой азотемии до $4,6 \pm 0,1 \text{ нг/мл}$. Через три месяца

Таблица 2

Средние показатели пиковой систолической скорости (ПикСС) в кавернозных артериях при ультразвуковой доплерографии

Mean peak systolic velocity (PSV) in the cavernous arteries during Doppler ultrasound examination

Этап исследования	Кавернозная артерия справа (n = 276)	Кавернозная артерия слева (n = 276)	Дорсальная артерия (n = 276)
	M ± m	M ± m	M ± m
Исходно	6,5 ± 0,1	6,3 ± 0,1	12,4 ± 0,2
Стадия высокой азотемии	5,6 ± 0,1	5,4 ± 0,1	10,7 ± 0,2
Через 3 мес. после ТП	5,8 ± 0,1	5,7 ± 0,1	11,2 ± 0,2
Через 6 мес. после ТП	6,3 ± 0,1	6,1 ± 0,1	12,1 ± 0,2
Через 1 год после ТП	7,2 ± 0,1	7,1 ± 0,1	13,9 ± 0,2
ANOVA	$F(4,1375) = 194,7$; $p < 0,001$	$F(4,1375) = 68,4$; $p < 0,001$	$F(4,1375) = 43,1$; $p < 0,001$

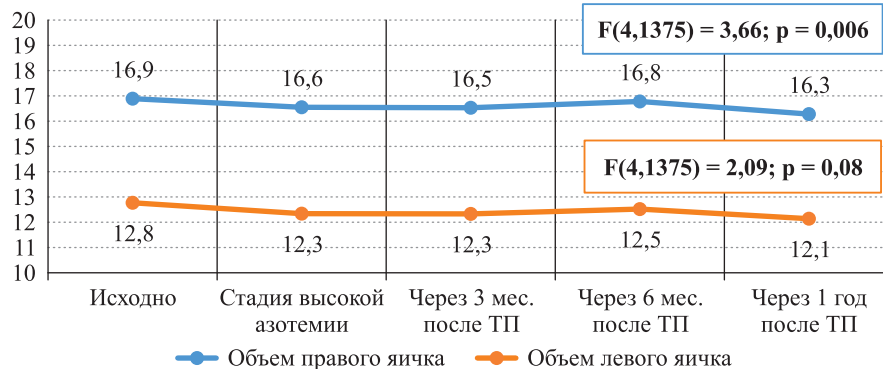


Рис. 2. Динамика средних показателей объема правого и левого яичка в группе ТП

Fig. 2. Mean right and left testicular volumes in the kidney transplant group

Таблица 3

Динамика средних показателей уровней ключевых гормонов, регулирующих репродуктивную функцию в группе ТП

Mean serum levels of key hormones regulating reproductive function in the KT group

Этап	Тестостерон, нг/мл (n = 276)	ЛГ, мМЕ/мл (n = 276)	ФСГ, мМЕ/мл (n = 276)
	M ± m	M ± m	M ± m
Исходно	5,2 ± 0,2	8,9 ± 0,1	6,3 ± 0,1
Стадия высокой азотемии	4,6 ± 0,1	7,8 ± 0,1	5,5 ± 0,1
3 мес. после ТП	4,7 ± 0,1	8,0 ± 0,1	5,7 ± 0,1
6 мес. после ТП	5,1 ± 0,1	8,6 ± 0,1	6,1 ± 0,1
1 год после ТП	5,6 ± 0,2	9,5 ± 0,1	6,8 ± 0,1
ANOVA	$F(4,1375) = 16,1$; $p < 0,001$	$F(4,1375) = 81,2$; $p < 0,001$	$F(4,1375) = 22,5$; $p < 0,001$

после ТП наблюдался небольшой подъем до $4,7 \pm 0,1$ нг/мл, через шесть месяцев – до $5,1 \pm 0,1$ нг/мл, а через год уровень достиг $5,6 \pm 0,2$ нг/мл ($F(4,1375) = 16,1; p < 0,001$).

ЛГ снижался с $8,9 \pm 0,1$ мМе/мл на исходном этапе до $7,8 \pm 0,1$ мМе/мл при высокой азотемии, затем постепенно повышался, через три месяца составляя $8,0 \pm 0,1$ мМе/мл, через шесть месяцев – $8,6 \pm 0,1$ мМе/мл и через год – $9,5 \pm 0,1$ мМе/мл ($F(4,1375) = 81,2; p < 0,001$). Аналогичная тенденция отмечена для ФСГ: снижение с $6,3 \pm 0,1$ до $5,5 \pm 0,1$ мМе/мл на стадии высокой азотемии с последующим восстановлением до $6,8 \pm 0,1$ через год ($F(4,1375) = 22,5; p < 0,001$).

При анализе варикоцеле справа изменений не отмечено. На всех этапах исследования во всех 276 случаях варикоцеле справа не диагностировалось. По данным варикоцеле слева (рис. 3) на исходном этапе у 22,1% пациентов выявлялась вторая

степень, третья степень отсутствовала. На стадии высокой азотемии 22,1% имели 3-ю степень варикоцеле, 2-я степень не регистрировалась.

Через 3 месяца 3-я степень варикоцеле слева снижалась до 18,8%, через 6 месяцев этот показатель оставался неизменным (критерий $\chi^2 = 76,5, p < 0,01$).

В анализе спермограммы отмечены значительные изменения (рис. 4).

На инициальном этапе нормоспермия наблюдалась у 59,1% пациентов, тогда как астенозооспермия, характеризующаяся сниженной подвижностью сперматозоидов, отмечалась у 40,9%. Другие патологии сперматогенеза (олигозооспермия, ОАТ-синдром, азооспермия) отсутствовали. На стадии высокой азотемии (2-й этап) доля нормоспермии снизилась до 37,3%, а частота астенозооспермии увеличилась до 54,0%. Появились случаи олигозооспермии (5,8%), ОАТ-синдрома (1,8%) и азооспермии (1,1%), что свидетельствовало об угнетении сперматогенеза на фоне

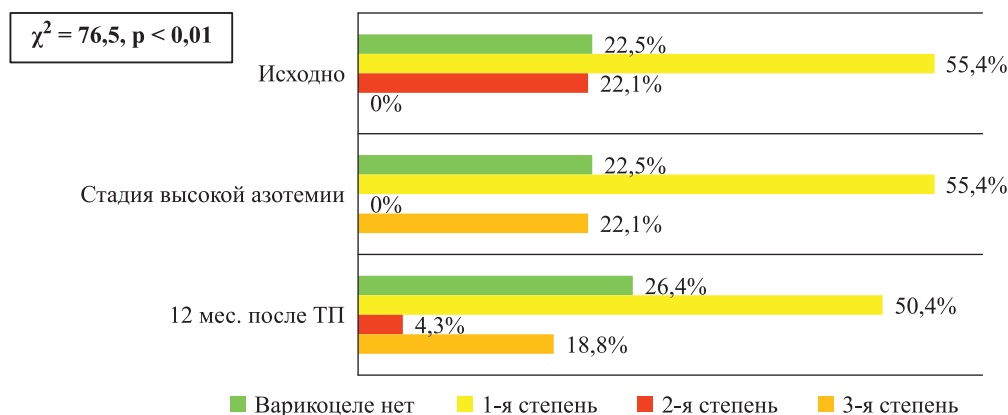


Рис. 3. Динамика распределения случаев с варикоцеле слева или без него в группе ТП

Fig. 3. Distribution of cases with or without left-sided varicocele in the kidney transplant group

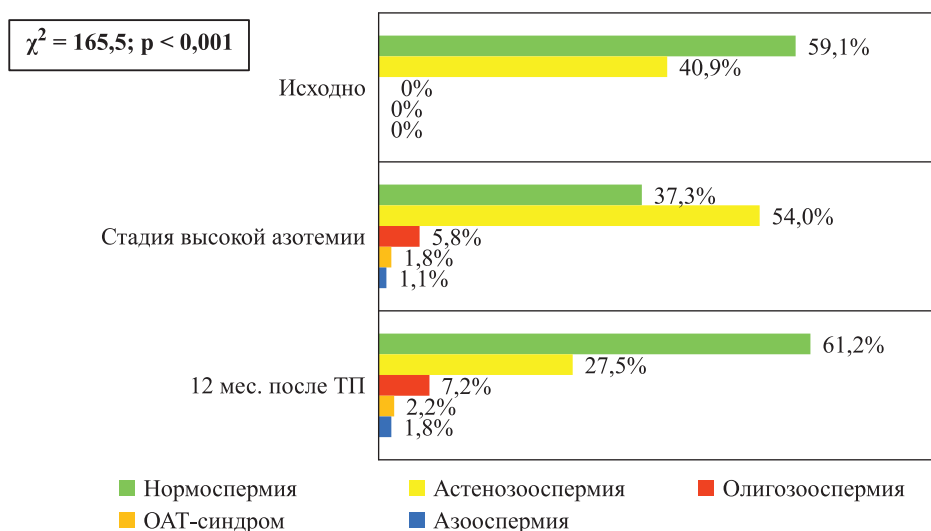


Рис. 4. Распределение пациентов группы ТП на основе динамики изменений спермограммы

Fig. 4. Distribution of patients in the kidney transplant group according to changes in semen analysis parameters over time

Таблица 4

Обобщение данных по возможным причинам сохранения ЭД у реципиентов почечного трансплантата

Summary of potential causes of persistent erectile dysfunction (ED) in kidney transplant recipients

Возможные причины сохранения ЭД после ТП	n	%
Сосудистые нарушения (атеросклероз, фиброз кавернозных тел, диабетическая ангиопатия)	30	31,6
Гормональные и метаболические нарушения (гипогонадизм, гиперпролактинемия)	25	26,3
Психоземotionalные и неврологические факторы (депрессия, тревожность, полинейропатия)	18	18,9
Сосудистый анастомоз с внутренней подвздошной артерией (происходит снижение кровотока по артериям полового члена)	12	12,6
Энергетическая недостаточность и саркопения (низкий ИМТ, катаболизм)	10	10,5

уремической интоксикации и гормонального дисбаланса. Через 3 месяца после ТП (3-й этап) наблюдалось незначительное улучшение: нормоспермия увеличилась до 38,8%, а астенозооспермия снизилась до 47,5%, однако частота ОАТ-синдрома увеличилась до 6,5%. Через 6 месяцев (4-й этап) произошло значительное восстановление сперматогенеза – нормоспермия увеличилась до 52,9%, астенозооспермия снизилась до 35,1%, а показатели олигозооспермии и ОАТ-синдрома стабилизировались. Через 12 месяцев (5-й этап) восстановление стало наиболее выраженным: нормоспермия достигла 61,2%, что превысило исходные показатели, а астенозооспермия снизилась до 27,5%. Олигозооспермия увеличилась до 7,2%, однако частота ОАТ-синдрома (2,2%) и азооспермии (1,8%) продолжила снижаться.

Таким образом, на стадии высокой азотемии (до ТП) наблюдается выраженное ухудшение сперматогенеза, включая снижение нормоспермии и рост частоты патологических состояний (астенозооспермия, олигозооспермия, ОАТ-синдром, азооспермия). Уже через 3 месяца после ТП отмечается улучшение показателей, особенно по нормоспермии. Через 6 и 12 месяцев наблюдается дальнейшее восстановление фертильности, с ростом нормоспермии до 61,2% и снижением астенозооспермии до 27,5%. Критерий хи-квадрат (χ^2) для распределения типов спермограммы на этапах ТП составил 103,23, степень свободы 16, $p < 0,001$. Эти результаты указывают на статистически значимые различия в динамике показателей спермограммы на разных этапах ($p < 0,001$), что подтверждает влияние ТП на восстановление фертильности у пациентов.

Анализ результатов ТП показал, что у 65,6% (181 из 276) пациентов отмечается полное восстановление ЭФ в течение года после ТП, что было связано прежде всего с нормализацией сосудистой функции, улучшением кровотока в кавернозных артериях и восстановлением гормонального баланса. Однако у 95 из 276 (34,4%) реципиентов через год после ТП сохранялась умеренная и легкая степень ЭД, несмотря на нормализацию почечной функции и улучшение системного кровообращения. Эти пациенты были распределены по пяти основным группам факторов, которые могли обуславливать сохранение ЭД (табл. 4).

Основными механизмами, способствующими сохранению ЭД в группе пациентов с сосудистыми факторами, являются длительный стаж ХБП, приводящий к необратимым сосудистым изменениям и прогрессирующему атеросклерозу. Клинические признаки включали значительное снижение ПикСС в кавернозных артериях по сравнению с пациентами, у которых ЭФ восстановилась, и были предприняты следующие терапевтические меры коррекции ЭД: назначение ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил) – эффективность отмечена у 80% (24 из 30)

пациентов, но 20% не ответили на терапию из-за выраженных сосудистых нарушений; лечение статинами и антиагрегантами для коррекции системного атеросклероза; применение вазодилататоров (простатландины E1) у пациентов с тяжелой артериальной недостаточностью – умеренный эффект в 36,7% (11 из 30) случаев; введение программ физиотерапии (магнитотерапия, лазеротерапия) для улучшения регионарного кровотока – эффективность 50% (15 из 30); в 2 случаях с выраженным кавернозным фиброзом проведено оперативное лечение – фаллопротезирование, еще 4 пациентам установлены показания к данному вмешательству – 20% (6 из 30).

В группе с сохраняющимися гормональными нарушениями (гипогонадизм, гиперпролактинемия) ($n = 25$, 26,3%) были предприняты следующие терапевтические меры: тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ) у пациентов с подтвержденным гипогонадизмом – улучшение в 72% (18 из 25) случаев; назначение агонистов дофамина (каберголин, бромокриптин) у пациентов с гиперпролактинемией – положительная динамика у 80% (20 из 25) пациентов; применение метформина у пациентов с инсулинорезистентностью – улучшение показателей глюкозы и инсулиновой чувствительности, что косвенно повлияло на улучшение ЭФ в 40% (10 из 25) случаев.

В следующей группе (18 из 95; 18,9%) у пациентов наблюдались выраженные психоземotionalные расстройства (депрессия, тревожность) и неврологические нарушения (полинейропатия). Депрессия и тревожность снижают либидо и вызывают психогенную ЭД, а полинейропатия ухудшает нервную регуляцию эрекции.

61% пациентов из этой группы страдали депрессивными расстройствами; 44% пациентов имели

нарушения сна, повышенный уровень кортизола, постоянную усталость; 28% пациентов жаловались на снижение чувствительности в области полового члена и промежности. Предпринятые меры: психотерапевтические вмешательства (когнитивно-поведенческая терапия, групповая терапия) – улучшение в 50% случаев; применение антидепрессантов (ингибиторы обратного захвата серотонина в минимальных дозах) – положительный эффект у 65% пациентов; лечение тревожных расстройств анксиолитиками (при необходимости) – улучшение в 45% случаев; физиотерапевтические методы для стимуляции периферической нервной проводимости (электростимуляция) – улучшение нервной регуляции в 35% случаев.

У пациентов с низким ИМТ и саркопенией ($n = 10, 10,5\%$) наблюдался общий дефицит энергии, что негативно влияло на эндокринную систему и ЭФ. Средний ИМТ у пациентов в этой группе $18,9 \text{ кг/м}^2$. Уровень альбумина ниже $3,5 \text{ г/дл}$, что свидетельствует о катаболизме. Уровень тестостерона на 25% ниже среднего по группе с восстановленной ЭД. Предпринятые меры: высокобелковая диета и нутритивная поддержка – увеличение ИМТ на $1,5\text{--}2 \text{ кг/м}^2$ за 6 месяцев; программы физических упражнений (силовые тренировки) – рост мышечной массы в среднем на 6% за 4 месяца; использование анаболических препаратов (под контролем эндокринолога) – улучшение в 55% случаев; долговременная коррекция катаболического состояния с применением аминокислотных комплексов – улучшение общего состояния у 70% пациентов.

Таким образом, у 65,6% пациентов после ТП восстановилась нормальная ЭФ, тогда как у 34,4% сохранялась умеренная или легкая ЭД, связанная с сосудистыми (31,6%), гормональными (26,3%), психоэмоциональными (18,9%), анатомическими (12,6%) и энергетическими (10,5%) факторами. Коррекция включала ингибиторы ФДЭ-5 (80%), гормональную терапию (72–80%), психотерапию (50–65%), физиотерапию (35–50%), нутритивную поддержку (70%) и хирургическое лечение (20%). Восстановление требовало комплексного подхода с учетом индивидуальных факторов риска.

Также необходимо отметить роль урологических осложнений в восстановлении ЭФ у 8 реципиентов после ТП. Среди выявленных осложнений у 4 пациентов (50%) диагностирована обструкция мочевыводящих путей, у 2 (25%) – везикоуретеральный рефлюкс (ВУР), у 2 (25%) – нейрогенные расстройства мочеиспускания. Все пациенты имели умеренную или выраженную ЭД (МИЭФ-5: 12–18 баллов). Лечение пациентов с обструкцией мочеточника включало эндоскопическую дилатацию ($n = 3$), неостомию ($n = 1$), ингибиторы ФДЭ-5 (улучшение у 3 из 4 пациентов), физиотерапию (2 пациента) и ТЗТ (1 пациент).

В общем, при урологических осложнениях комплексный подход, включающий хирургическую коррекцию, антибактериальную терапию, физиотерапию и вазоактивные препараты, способствовал восстановлению ЭФ, но у пациентов с выраженными сосудистыми нарушениями может потребоваться фаллопротезирование. Таким образом, своевременная диагностика и коррекция урологических осложнений после ТП повышает вероятность восстановления ЭФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭД и РР у пациентов с ХБП и после ТП остаются актуальными направлениями исследований, особенно с учетом их влияния на качество жизни и общее состояние пациентов. В последние годы опубликовано множество работ, посвященных диагностическим методам, позволяющим выявлять и дифференцировать причины нарушений ЭФ. В исследованиях подчеркивается, что гормональные и сосудистые нарушения (в том числе гипогонадизм, гиперпролактинемия и ишемия кавернозных тел) играют ведущую роль в патогенезе персистирующей ЭД [1, 3].

Несмотря на общий позитивный эффект ТП, нормальная ЭФ восстанавливается не у всех пациентов. Так, I.A. Rahman et al., проведя систематический обзор, показали, что ТП действительно улучшает показатели по шкале МИЭФ-5, однако у 20–50% пациентов ЭФ остается сниженной. Ключевыми факторами были длительность диализа, возраст, тип сосудистого анастомоза и использование иммуносупрессантов [7].

L. Spirito et al. оценили эректильную и эякуляторную функции через 6 и 12 месяцев после трансплантации и обнаружили, что качество сексуального здоровья мужчин значительно снижалось при 6-месячном наблюдении и оставалось стабильным в течение года. В исследованной популяции было выявлено достоверное снижение среднего балла по МИЭФ-5 через 6 месяцев ($p < 0,001$), оставаясь неизменным через 12 месяцев после ТП ($p = 0,228$), причем этот показатель коррелировал с расстройствами эякуляции [14].

Работа H.M. El Hennawy et al. показала, что у пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих диализную терапию, ЭФ ухудшается, однако после ТП отмечается положительная динамика. В одноцентровом исследовании с перекрестным дизайном авторы использовали МИЭФ-5 для оценки ЭД за месяц до и через год после ТП и выявили, что у реципиентов трансплантата почки результаты были значительно лучше по сравнению с пациентами на диализе [15].

В нашем исследовании динамика показателей МИЭФ-5 продемонстрировала постепенное восстановление ЭФ после ТП. До ТП на стадии высокой азотемии у всех пациентов была выявлена та или иная степень выраженности ЭД. Через 12 месяцев 65,6% пациентов восстановили нормальную ЭФ, что

подтверждается ростом средних значений МИЭФ-5 с $13,2 \pm 0,1$ до $21,2 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

Помимо анкетных методов активно исследуются лабораторные показатели, которые могут быть связаны с развитием ЭД у пациентов с ХБП. Q. Wang et al. отмечают, что у пациентов с ХБП снижение уровня тестостерона и гиперпролактинемия являются одними из ключевых факторов риска развития ЭД [16]. Исследование D.K. Zhang et al. подтвердило, что дислипидемия и нарушение обмена глюкозы также играют важную роль в развитии сосудистых нарушений, способствующих ЭД [17].

A. Miron et al. представили данные, согласно которым у 70% пациентов сохранялась ЭД через 12 месяцев после ТП, несмотря на нормальные лабораторные показатели. При этом медикаментозные и сосудистые факторы оказали большее влияние, чем уровень тестостерона или креатинина [12].

M. Antonucci et al. выявили, что уровень тестостерона и пролактина напрямую коррелировал с выраженностью ЭД: у 65% пациентов с гипогонадизмом и гиперпролактинемией сохранялись умеренные формы ЭД несмотря на нормальную функцию трансплантата [18].

Метаанализ X. Kang et al., включивший 9 исследований, показал, что после ТП уровень тестостерона увеличивался в среднем на 1,1 нг/мл, пролактин снижался на 6,2 нг/мл, а частота ЭД уменьшалась на 32% по сравнению с пациентами, находящимися на диализе. Это подтверждает гормональную зависимость восстановления ЭФ после ТП [19].

Согласно нашим данным, у пациентов после ТП отмечалась закономерная и статистически значимая динамика уровней тестостерона, ЛГ и ФСГ: уровень тестостерона повысился до $5,6 \pm 0,2$ нг/мл, превысив исходные значения; ЛГ достиг $9,5 \pm 0,1$ мМЕ/мл, а ФСГ – $6,8 \pm 0,1$ мМЕ/мл.

Для оценки сосудистых изменений при ЭД активно используются инструментальные методы, включая фармакодупплерографию и эластографию сдвиговой волны. D.K. Zhang et al. изучили возможности эластографии сдвиговой волны в дифференцировании васкулогенной и не васкулогенной ЭД. Их данные показали, что метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении фиброзных изменений кавернозных тел у пациентов с ХБП и после ТП [17].

Морфологические исследования тканей полового члена и яичек также представляют интерес в диагностике ЭД. Так, A. Perri et al. провели анализ биопсий кавернозных тел и выявили выраженные фиброзные изменения, которые остаются даже после успешной ТП, что может объяснять сохраняющуюся ЭД у данной категории пациентов [20]. В свою очередь, S.D. Lundy et al. изучали гистологические изменения в яичках у пациентов до и после ТП и показали, что несмотря на устранение уремии, у большинства

пациентов сохраняются признаки задержки сперматогенеза и морфологические изменения в клетках Сертоли [21]. Также исследование S.D. Lundy et al. подтвердило, что нормализация параметров репродуктивных гормонов после ТП способствует улучшению качества спермы, включая концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов [21]. Однако применение иммуносупрессивных препаратов, особенно ингибиторов кальциневрина и mTOR-ингибиторов, может отрицательно влиять на сперматогенез и репродуктивные показатели.

Мы в своем исследовании также изучили сосудистые изменения при ЭД, зафиксировав динамику кровотока в артериях полового члена с помощью доплерографии. Полученные данные продемонстрировали, что после ТП наблюдалось постепенное восстановление сосудистого кровотока: к 12-му месяцу показатели ПикСС превысили исходные значения, достигая $7,2 \pm 0,1$ см/с (правая кавернозная), $7,1 \pm 0,1$ см/с (левая кавернозная) и $13,9 \pm 0,2$ см/с (дорсальная артерия), что коррелировало с улучшением ЭФ. Все изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Таким образом, данные литературы, а также наши результаты подтверждают, что ТП способствует восстановлению ЭФ у большинства пациентов с ХБП, что подтверждается улучшением показателей МИЭФ-5, гормонального статуса и кровотока в артериях полового члена. Через 12 месяцев нормальная ЭФ восстановилась у 65,6% пациентов, а уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ превысили исходные значения. Улучшение сосудистого кровотока также достоверно коррелировало с ростом ЭФ. Тем не менее у части пациентов сохраняется ЭД, что связано с сосудистыми, гормональными и медикаментозными факторами. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению, включая гормональный и сосудистый мониторинг, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии.

Тем не менее наше исследование имеет несколько ограничений: отсутствие контрольной группы пациентов на диализе не позволило провести сравнительный анализ влияния заместительной почечной терапии на эректильную функцию, а также не учитывались потенциальные различия в воздействии конкретных иммуносупрессивных препаратов на сосудистую и гормональную регуляцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют об эффективном восстановлении ЭФ и фертильности у большинства пациентов после ТП и комплексной коррекции остаточных сосудистых, гормональных и психоэмоциональных нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ефремов ЕА, Беков РР, Дударева АА, Красняк СС, Перлин ДВ. Эпидемиология и этиологические факторы эректильной дисфункции у пациентов на почечно-заместительной терапии и после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; 13 (1): 50–55. Efremov EA, Bekov RR, Dudareva AA, Krasnyak SS, Perlin DV. Epidemiology and etiological factors of erectile dysfunction in patients on dialysis and after renal transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2011; 13 (1): 50–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2011-1-50-55>.
2. Wang CJ, Cukor D, Johansen KL. Sexual dysfunction among patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2021 Nov; 41 (6): 534–549. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2021.10.006>.
3. Кадыров ЗА, Одилов АЮ, Саъдуллоев ФС. Эректильная дисфункция при болезнях почек: обзор литературы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021; 22 (1): 13–20. Kadyrov ZA, Odilov AYU, Sadulloev FS. Erectile dysfunction in kidney disease: a review of the literature. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2021; 22 (1): 13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-22-1-13-20>.
4. Попов СВ, Орлов ИН, Гринь ЕА, Малевич СМ, Гулько АМ, Топузов ТМ и др. Новые технологии и подходы в диагностике и лечении эректильной дисфункции. *Вестник урологии*. 2020; 8 (2): 78–92. Popov SV, Orlov IN, Grin' EA, Malevich SM, Gul'ko AM, Topuzov TM et al. Erectile dysfunction: new technologies and approaches in diagnostics and treatment. *Urology Herald*. 2020; 8 (2): 78–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-78-92>.
5. Pizzol D, Xiao T, Yang L, Demurtas J, McDermott D, Garolla A et al. Prevalence of erectile dysfunction in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2021 Jul; 33 (5): 508–515. <https://doi.org/10.1038/s41443-020-0295-8>.
6. Камалов АА, Мацкеплишвили СТ, Чалый МЕ, Охоботов ДА, Сорокин НИ, Стригунов АА и др. Эректильная дисфункция сосудистого генеза: комплексный подход к диагностике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021; 14 (1): 68–76. Kamalov AA, Matskeplishvili ST, Chaliy ME, Okhobotov DA, Sorokin NI, Strigunov AA et al. Vascular erectile dysfunction: a comprehensive approach to diagnosis. *Experimental and Clinical Urology*. 2021; 14 (1): 68–76. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-68-76>.
7. Rahman IA, Rasyid N, Birowo P, Atmoko W. Effects of renal transplantation on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*. 2022 Aug; 34 (5): 456–466. <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00419-6>.
8. Pan J, Zheng Z, Wang W, Hu D, Yao R, Chen Y et al. Time-dependent analysis of erectile dysfunction in kidney transplant recipients: insights from four distinct time periods. *BMC Infect Dis*. 2024 Jul 24; 24 (1): 728. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09611-7>.
9. Schulz T, Niesing J, Homan van der Heide JJ, Westerhuis R, Ploeg RJ, Ranchor AV. Great expectations? Pre-transplant quality of life expectations and distress after kidney transplantation: a prospective study. *Br J Health Psychol*. 2014 Nov; 19 (4): 823–838. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12081>.
10. Miron A, Stefan AE, Nistor I, Kanbay M, Covic A, Morosanu C, Covic A. The impact of renal transplantation on sexual function in males with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2023 Mar; 55 (3): 563–577. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03442-8>.
11. Muehrer RJ, Lanuza DM, Brown RL, Djamali A. Sexual concerns among kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2014 Nov; 28 (11): 1294–1302. doi: 10.1111/ctr.12454.
12. Miron A, Nistor I, Morosanu C, Siriteanu L, Pricop C, Puia D, Covic A. Prevalence, risk factors, and severity of erectile dysfunction following renal transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2025 Apr; 57 (4): 1151–1173. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5202315/v1>.
13. Miron A, Nistor I, Morosanu C, Siriteanu L, Covic A. Clinical Implications and Risk Factors for Erectile Dysfunction in Kidney Transplant: A Single-Center Assessment. *Cureus*. 2023 Apr 24; 15 (4): e38088. <https://doi.org/10.7759/cureus.38088>.
14. Spirito L, Manfredi C, Carrano R, Trinchieri A, Salemi F, Sciorio C et al. Impact of Kidney Transplantation on Male Sexual Function: Results from a Ten-Year Retrospective Study. *J Sex Med*. 2020 Nov; 17 (11): 2191–2197. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.07.014>.
15. El Hennawy HM, Safar O, Faiji ASA, Shalkamy O, Alqahtani Y, Nazer WE et al. Does Kidney Transplantation Help Young Patients on Dialysis With Erectile Dysfunction? A Single-center Study. *Urology*. 2022 Nov; 169: 120–124. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.07.042>.
16. Wang Q, Guo Y, Zhang H, Qin X, Zhang C, Zhou W. The value of shear wave elastography combined with red blood cell distribution width in evaluating arterial erectile dysfunction. *BMC Urol*. 2024 Sep 19; 24 (1): 205. <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01579-5>.
17. Zhang DK, Li YL, Guan JB, Li ZX, Sun M. The feasibility study of shear wave elastography in the diagnosis of erectile dysfunction. *Sci Rep*. 2024 Nov 15; 14 (1): 28111. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78849-7>.
18. Antonucci M, Palermo G, Recupero SM, Bientinesi R, Presicce F, Foschi N et al. Male sexual dysfunction in patients with chronic end-stage renal insufficiency and in renal transplant recipients. *Arch Ital Urol Androl*. 2016 Jan 14; 87 (4): 299–305. <https://doi.org/10.4081/aiaa.2015.4.299>.
19. Kang J, Tian J, Lu Y, Song Y, Liu X. Erectile function after kidney transplantation: A meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2020 Oct; 9 (5): 1967–1979. <https://doi.org/10.21037/tau-20-604>.
20. Perri A, Izzo G, Lofaro D, La Vignera S, Brunetti A, Calogero AE, Aversa A. Erectile Dysfunction after Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2020 Jun 25; 9 (6): 1991. <https://doi.org/10.3390/jcm9061991>.
21. Lundy SD, Vij SC. Male infertility in renal failure and transplantation. *Transl Androl Urol*. 2019 Apr; 8 (2): 173–181. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.07.16>.

Статья поступила в редакцию 16.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 16.04.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-67-73

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В УЗБЕКИСТАНЕ: ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

К.О. Семаш¹, Т.А. Джанбеков¹, М.М. Насыров¹, А.Р. Монахов², П.М. Гаджиева²,
С.А. Масютин²

¹ Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Трансплантация печени является единственным жизнеспасующим методом лечения детей с терминальной стадией заболеваний печени. В Узбекистане программа трансплантации печени была инициирована в 2018 году, однако педиатрическая трансплантация печени до недавнего времени не проводилась. **Цель:** представить первый задокументированный случай родственной педиатрической трансплантации печени в Республике Узбекистан, а также обсудить ключевые аспекты послеоперационного ведения, включая криз отторжения, реактивацию аутоиммунного гепатита и инновационное применение бортезомиба как терапевтического агента при лечении стероидрезистентных отторжений. **Материалы и методы.** 15-летний пациент с циррозом печени в исходе аутоиммунного гепатита был подготовлен к трансплантации правой доли печени от живого донора. Проведены тщательная предоперационная подготовка, хирургическое вмешательство и многоэтапное послеоперационное лечение. **Результаты.** Операция прошла успешно, но в раннем послеоперационном периоде развился криз отторжения, устойчивый к стандартной терапии глюкокортикостероидами и антитимоцитарным иммуноглобулином. Диагностирована реактивация аутоиммунного гепатита, для лечения которой был применен бортезомиб. В результате терапии наблюдалась нормализация лабораторных показателей и восстановление функции трансплантата. **Заключение.** Первый случай педиатрической трансплантации печени в Узбекистане продемонстрировал возможность успешного выполнения сложного хирургического вмешательства и эффективного управления послеоперационными осложнениями. Применение бортезомиба при стероид-резистентном отторжении и реактивации аутоиммунного гепатита может стать перспективным направлением в лечении подобных состояний. Данный опыт открывает новые горизонты для развития трансплантологической помощи в стране.

Ключевые слова: трансплантация печени, трансплантация печени детям, родственная трансплантация печени, аутоиммунный гепатит, острое отторжение трансплантата печени, рецидив аутоиммунного гепатита, бортезомиб.

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@doctorse mash.com

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

PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION IN UZBEKISTAN: FIRST CLINICAL CASE AND OUTCOME ANALYSIS

K.O. Semash¹, T.A. Dzhanbekov¹, M.M. Nasyrov¹, A.R. Monakhov², P.M. Gadzhieva², S.A. Masyutin²

¹ National Children's Medical Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Background. Liver transplantation (LT) remains the only life-saving option for children with end-stage liver disease. In Uzbekistan, a national LT program was launched in 2018; however, pediatric LT had not been performed until recently. **Objective:** to report the first documented case of related pediatric LT in the Republic of Uzbekistan and to highlight key aspects of postoperative management, including rejection crises, recurrent autoimmune hepatitis (AIH), and the innovative use of bortezomib for treating steroid-resistant rejection. **Materials and methods.** A 15-year-old patient with liver cirrhosis secondary to AIH was selected for transplantation. The right hepatic lobe from a living donor was transplanted following comprehensive preoperative evaluation and preparation. The procedure involved surgical intervention followed by a multistage postoperative treatment protocol. **Results.** The transplant procedure was successful. However, in the early postoperative period, the patient developed a rejection crisis that proved resistant to standard therapy with glucocorticosteroids and antithymocyte globulin. Subsequent evaluation revealed a recurrent AIH. Bortezomib was administered as part of the therapeutic strategy, leading to normalization of laboratory parameters and restoration of graft function. **Conclusion.** This first case of pediatric LT in Uzbekistan demonstrates the feasibility of performing complex surgical interventions and managing challenging postoperative complications. The use of bortezomib for steroid-resistant rejection associated with AIH highlights a potentially promising therapeutic approach. These results mark an important step forward in the development of transplant care in the country.

Keywords: liver transplantation; pediatric liver transplantation; living-related liver transplantation; autoimmune hepatitis; acute transplant rejection; recurrent autoimmune hepatitis; bortezomib.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени зарекомендовала себя как жизненно спасающий метод лечения пациентов с терминальной стадией заболеваний печени, включая пациентов детской когорты [1, 2]. Первая педиатрическая трансплантация печени была выполнена Томасом Старзлом в 1963 году двухлетнему ребенку с билиарной атрезией [3]. К сожалению, пациент скончался от неконтролируемого кровотечения во время операции. После этого случая и до начала 1980-х годов единственным технически возможным вариантом трансплантации для педиатрических пациентов оставалась ортотопическая трансплантация целой печени от посмертного донора, размеры органа которого максимально соответствовали размерам реципиента [4]. В связи с ограниченной доступностью доноров детского возраста до 50% детей в листе ожидания умирали, не дождавшись трансплантата [5].

Разработка методик, позволивших использовать для трансплантации части печени от взрослых доноров, произвела революцию в педиатрической трансплантологии. В дальнейшем внедрение трансплантации печени от живого донора стало важной вехой в развитии этой области. Первые случаи трансплантации печени от живого донора ребенку с билиарной ат-

резией были описаны в 1988 году [6, 7]. Со временем родственная трансплантация печени заняла ведущее место в структуре педиатрических трансплантаций во многих медицинских центрах мира [1]. В странах, где донорство органов от умерших долгое время было запрещено, этот метод оставался единственным доступным вариантом трансплантации печени [4]. В настоящее время результаты трансплантации печени детям значительно улучшились благодаря усовершенствованию хирургической техники и подходов к лечению и реабилитации [1, 8].

Узбекистан является развивающейся страной Центральной Азии. Программа трансплантации печени была инициирована в 2018 году при поддержке и непосредственном участии академика РАН Сергея Владимировича Готье, однако значительных успехов удалось достичь лишь к 2021 году [9]. По состоянию на конец 2023 года в стране функционировал только один медицинский центр, регулярно выполняющий трансплантации печени [10]. Ввиду законодательных ограничений, запрещающих использование органов от умерших доноров, в Узбекистане возможна только трансплантация печени от живых доноров [11]. Кроме того, педиатрическая трансплантация печени до недавнего времени в стране не проводилась.

В данной статье представлено клиническое наблюдение родственной трансплантации печени ребенка в Узбекистане, выполненной в Национальном детском медицинском центре. Насколько нам известно, данное наблюдение является первым задокументированным случаем педиатрической трансплантации печени в Республике Узбекистан.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Данный клинический случай был одобрен этическим комитетом Национального детского медицинского центра (протокол № 55-56-24/29.12.2024). Родители пациента предоставили письменное согласие на использование медицинских данных для научных исследований при условии сохранения анонимности пациента.

Обследование и подготовка к операции

14-летний мальчик первично обратился в наш центр в октябре 2023 года с жалобами на увеличение объемов живота и примесь крови в стуле. В анамнезе пациента не было данных о заболеваниях печени или других значимых патологиях. При осмотре было заподозрено хроническое заболевание печени, и пациент был направлен на полное диагностическое обследование в соответствии с протоколом нашего центра. Обследование включало клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму и ультразвуковое исследование печени.

Лабораторные исследования выявили цитолитический синдром (АЛТ 115 Ед/л, АСТ 215 Ед/л), повышенный уровень билирубина (63 мкмоль/л), гипоальбуминемию (28 г/л) и коагулопатию (МНО 1,8, протромбиновый индекс 44%, фибриноген 1,65 г/л). При ультразвуковом исследовании печень визуализировалась с повышенной эхогенностью, неровными контурами, также были выявлены гепато-спленомегалия и асцит. С учетом примесей крови в стуле и лабораторных и ультразвуковых признаков портальной гипертензии была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), которая выявила варикозное расширение вен пищевода 3-й степени по классификации Raquet. Дополнительно мультиспиральная контрастная компьютерная томография (МСКТ) подтвердила цирроз печени, а также гепатомегалию, спленомегалию, портальную гипертензию и асцит. С учетом эндемической ситуации в Центральной Азии у пациента были исключены вирусные гепатиты В и С. Также была исключена болезнь Вильсона. Дополнительные исследования выявили высокие титры антинуклеарных антител (ANA), антител к гладкой мускулатуре (ASMA) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). На основании полученных данных был установлен диагноз цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита (АИГ).

При первичном обследовании показатель MELD составлял 20 баллов, что явилось основанием для рекомендации трансплантации печени пациенту. Однако на тот момент в Узбекистане отсутствовали программы педиатрической трансплантации печени, а финансовые возможности семьи пациента для проведения операции за рубежом были ограничены. Учитывая эти факторы и предыдущий опыт нашей команды по внедрению программ трансплантации печени [9], было принято решение о подготовке к выполнению трансплантации печени в Национальном детском медицинском центре.

Подготовка к операции, включая закупку необходимого оборудования и обучение специалистов, подготовку пациентов, заняла один год. В течение этого периода пациент находился под амбулаторным наблюдением и проходил курсы консервативного лечения в стационаре при ухудшении состояния. С учетом массы тела пациента (65 кг) и наличия портальной гипертензии проводилась оценка потенциальных доноров для трансплантации правой доли печени с коэффициентом массы трансплантата к массе реципиента (GRWR) не менее 1%.

В соответствии с установленным протоколом [11] были обследованы четыре потенциальных донора: отец, мать, дядя и тетя пациента. Мать была исключена из-за несовместимости по системе АВ0. Дядя и тетя не были допущены к донорству из-за наличия гепатита В. Отец был признан подходящим донором с точки зрения удовлетворительной сосудистой анатомии и коэффициента GRWR 1,69%. Однако его индекс массы тела (ИМТ) составлял 34,6 кг/м² (106 кг при росте 175 см), а эластография выявила стеатоз 2-й степени. Отцу была рекомендована коррекция питания и физическая активность. В течение года он успешно снизил массу тела до 83 кг, достигнув ИМТ 27,1 кг/м², при повторной эластографии стеатоз не был выявлен.

При госпитализации для предоперационной подготовки в ноябре 2024 года показатель MELD у пациента увеличился до 23 баллов. В связи с коагулопатией, нарушением синтетической функции печени и эрозивными изменениями слизистой желудка, выявленными при контрольной ЭГДС, пациенту проводились трансфузии свежезамороженной плазмы, альбумина, а также гастропротективная терапия. Контрольная МСКТ выявила выраженную портальную гипертензию, расширение воротной вены до 2,8 см и спленомегалию.

Операция

Хирургическая техника была подробно описана в наших предыдущих публикациях [9, 11]. У донора была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Операция длилась 435 минут, объем кровопотери составил 100 мл. Масса трансплантата составила

1006 г, обеспечив коэффициент GRWR 1,65%. Время первичной тепловой ишемии составило 45 секунд. Имплантация трансплантата реципиенту была выполнена по классической методике с полным пережатием нижней полой вены. Время холодной ишемии составило 1 час 35 минут, время вторичной тепловой ишемии – 31 минуту. Артериальный анастомоз был выполнен непрерывным обвивным швом. Для билиарной реконструкции была использована техника гепатикоэюностомии по Ру с билиарным каркасным стентированием. Операция у реципиента длилась 665 минут, кровопотеря составила 800 мл.

Послеоперационная реабилитация

В раннем послеоперационном периоде пациент находился в отделении реанимации. Плановая экстубация была проведена через 8 часов после операции, однако через 30 минут у пациента развился бронхоспазм и снижение сатурации до 56%, что потребовало реинтубации. Вторая попытка экстубации через 3 часа прошла успешно. С конца вторых послеоперационных суток у пациента развился послеоперационный делирий, который проявлялся повышенной двигательной активностью, навязчивыми идеями, тремором конечностей, а также нарушением сна. С учетом низкого уровня тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде, а также наличия коагулопатии пациенту для исключения органической патологии головного мозга были проведены МСКТ и МРТ головного мозга, которые не выявили патологии. Также, учитывая потенциальный нейротоксический эффект такролимуса, пациенту по согласованию с неврологом были назначены антиконвульсанты (вальпроевая кислота), а с целью купирования делирия – галоперидол. Также было проведено обследование на судорожный синдром и скрытую эпилептическую активность – электроэнцефалография (ЭЭГ). По результатам ЭЭГ-мониторинга судорожный синдром был исключен, антиконвульсанты были отменены. Признаки делирия удалось купировать только на 6-е послеоперационные сутки. На 7-е послеоперационные сутки пациент был переведен в отделение.

Индукционная иммуносупрессивная терапия включала базиликсимаб на 0-е и на 4-е сутки, метилпреднизолон (500 мг) после реперфузии. Такролимус был назначен с конца третьих послеоперационных суток. До 4-х послеоперационных суток функция трансплантата прогрессивно улучшалась, маркеры цитолиза и билирубинемия снижались. Однако начиная с 4-х послеоперационных суток у пациента было отмечено нарастание билирубинемии, в основном за счет прямой фракции (рис.). При этом уровни маркеров цитолиза, а также щелочная фосфатаза и гаммаглутаминтранспептидаза продолжали снижаться. Пациенту были исключены CMV-гепатит,

вирусные гепатиты В и С, а также билиарные и сосудистые осложнения. Учитывая тромбоцитопению, коагулопатию, выполнение биопсии трансплантата не представлялось возможным. Эмпирически данное повышение билирубина было расценено как криз отторжения, и пациенту с 5-х послеоперационных суток была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном 20 мг на килограмм массы тела в сутки в течение трех дней, с дальнейшим снижением дозировки метилпреднизолона. Пульс-терапия не дала никакого эффекта, и данный криз отторжения был расценен как стероид-резистентный. Пациенту был назначен лошадиный антиtimoцитарный иммуноглобулин (АТГ) в дозировке 1 мг/кг в сутки в течение трех дней. На фоне введения АТГ положительного эффекта также добиться не удалось. У пациента наблюдались выраженные побочные эффекты на введение АТГ, которые проявлялись полинейропатией, головными болями и артериальной гипертензией. После третьего введения, на фоне побочных эффектов препарата, было принято решение отказаться от терапии АТГ. При этом цитолиз и маркеры холестаза по-прежнему не нарастали, изолированно прогрессировала лишь билирубинемия. Было заподозрено токсическое повреждение печени, в том числе на фоне такролимуса, однако отмена всех потенциально гепатотоксичных препаратов и конверсия такролимуса на азатиоприн не привели к улучшению лабораторных показателей.

Проведение скрининга на реактивацию аутоиммунного гепатита выявило положительный результат. Было выявлено повышение антинуклеарных антител и антинейтрофильных цитоплазматических антител. Также к этому времени у пациента постепенно начал развиваться цитолитический синдром (рис.). Проведя литературный поиск, мы обнаружили несколько публикаций по лечению тяжелых иммунных состояний препаратом «Бортезомиб» [12–19]. Пациенту был проведен сеанс плазмафереза, затем бортезомиб был введен подкожно из расчетной дозировки 1,31 мг/м². На 4-й день после введения первой дозы бортезомиба был отмечен устойчивый положительный эффект. Билирубин снизился с 532 до 276 мкмоль/л. Синтетическая функция печени нормализовалась. Рост трансаминаз был расценен как токсичность такролимуса при высокой его концентрации в плазме крови (14,2 нг/дл). Была проведена коррекция иммуносупрессивной терапии.

Повторное введение бортезомиба было осуществлено через 7 дней после первого его введения. К тридцатым послеоперационным суткам анализы у пациента полностью нормализовались. Антинуклеарные и антинейтрофильные цитоплазматические антитела при контрольном обследовании обнаружены не были. Хирургических осложнений у пациента за весь период госпитализации не наблюдалось. Па-

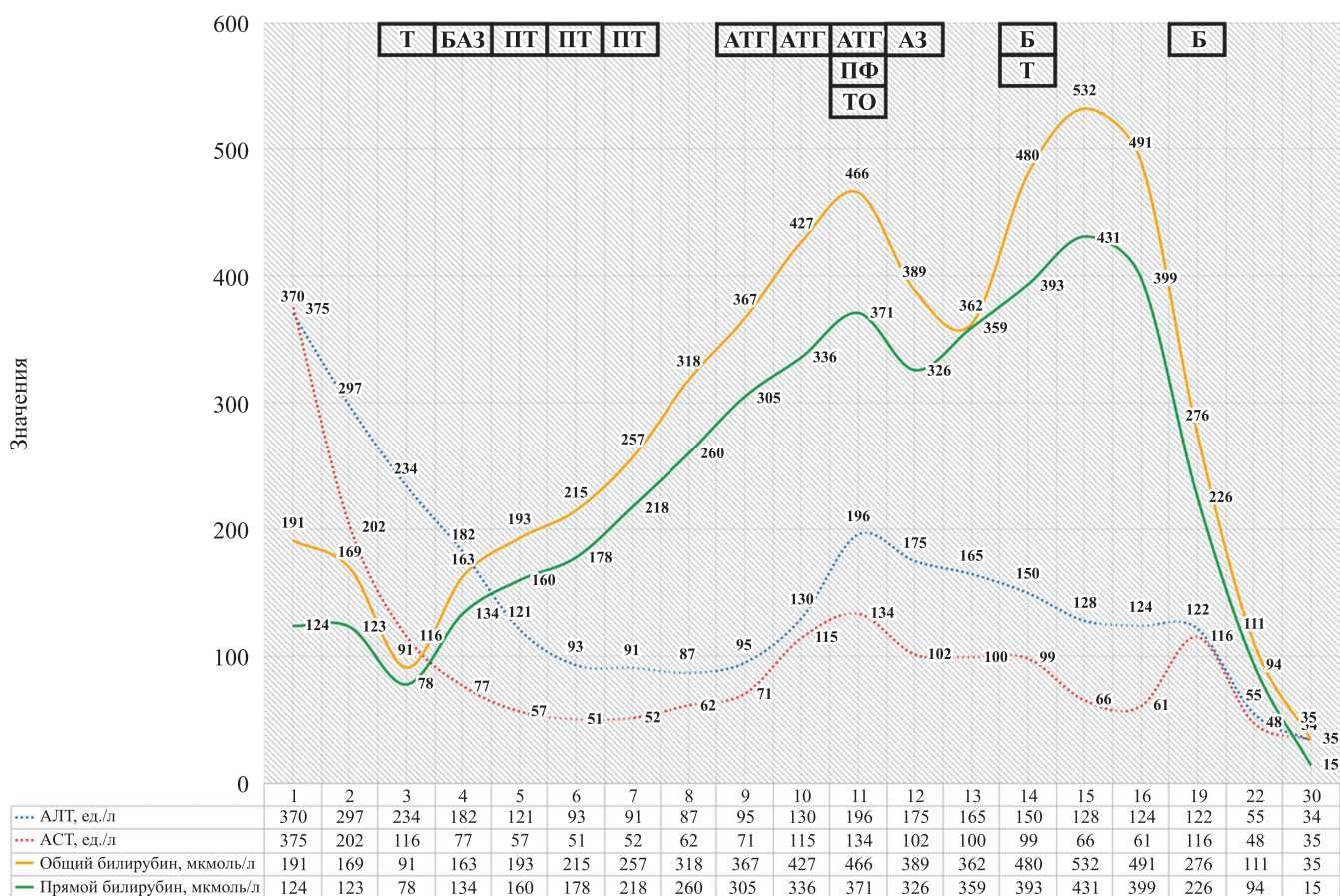


Рис. Динамика лабораторных показателей после родственной трансплантации печени на фоне применения различных схем иммуносупрессии. Т – назначение такролимуса; БАЗ – введение базиликсимаба; ПТ – пульс-терапия метилпреднизолоном; АТГ – введение антитимоцитарного иммуноглобулина; ПФ – плазмаферез; ТО – отмена такролимуса; АЗ – назначение азагиоприна; Б – введение бортезомиба

Fig. Dynamics of laboratory parameters following living-related liver transplantation under different immunosuppressive regimens. T – tacrolimus administration; БАЗ – basiliximab administration; ПТ – methylprednisolone pulse therapy; АТГ – antithymocyte globulin administration; ПФ – plasmapheresis; ТО – tacrolimus discontinuation; АЗ – azathioprine administration; Б – bortezomib administration

циент был выписан и наблюдается амбулаторно. Иммуносупрессивный протокол состоит из трех компонентов: такролимус, метилпреднизолон и аза-тиоприн.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первый случай успешной педиатрической трансплантации печени в Узбекистане представляет собой значимую веху в развитии трансплантологии в стране. Учитывая отсутствие программ детской трансплантации печени до недавнего времени, успешное проведение данной операции демонстрирует высокий уровень подготовки и профессионализма команды Национального детского медицинского центра.

Особенностью данного клинического случая является не только успешное выполнение трансплантации, но и сложное течение послеоперационного периода. Развитие криза отторжения, не подавшагося стандартной терапией глюкокортикостероидами и антитимоцитарным иммуноглобулином, поставило

команду перед необходимостью применения инновационных подходов. Решение о применении бортезомиба оказалось ключевым моментом в стабилизации состояния пациента и предотвращении потери трансплантата.

Реактивация АИГ после трансплантации печени представляет собой редкое, но клинически значимое осложнение, требующее своевременной диагностики и целенаправленной терапии [12–14]. По литературным данным, риск развития отторжения у пациентов с АИГ до 65%, а риск повторной активации АИГ достигает 33% [11, 15, 16].

В данном случае повторная активация аутоиммунного процесса проявлялась изолированным повышением билирубина на фоне стабильных показателей цитолиза и ферментов холестаза, что осложнило диагностику. Хотим подчеркнуть, что достоверный диагноз с учетом отсутствия возможности проведения биопсии трансплантата установить было невозможно, однако в международных протоколах

отмечается возможность постановки диагноза по лабораторным показателям [13], что было проведено в данном случае. Также у данного пациента имелись риски реактивация АИГ, например, молодой возраст, наличие определенных аллелей главного комплекса гистосовместимости (HLA), а именно HLA-DR3, которые ассоциируются с повышенным риском рецидива аутоиммунного гепатита, высокие титры аутоантител на момент проведения трансплантации печени, несоответствие генотипа HLA-DR3 у донора и реципиента. Все эти факторы ассоциированы с рекуррентным течением аутоиммунного гепатита [12–16].

Применение бортезомиба в лечении стероид-резистентного отторжения и реактивации аутоиммунного гепатита представляется перспективным направлением, несмотря на ограниченное количество данных в литературе [17–19]. Бортезомиб ингибирует протеасому, что вызывает апоптоз плазматических клеток [17]. Он успешно применялся некоторыми центрами для лечения отторжения, не поддающегося стандартной терапии, у пациентов после трансплантации печени [18], однако в аспекте педиатрической трансплантации печени не было описано ни единого случая применения. В нашем случае введение препарата позволило добиться нормализации уровня билирубина и восстановления функции трансплантата. Хотя пиковый уровень билирубина после трансплантации >461 мкмоль/л расценивается как критический показатель, после которого более 95% пациентов теряют свой трансплантат или погибают [20], в нашем случае, несмотря на пиковое значение билирубина в 532 мкмоль/л, удалось спасти трансплантат и полностью восстановить его функцию. В нашем предыдущем опыте мы описали четыре случая раннего острого отторжения после трансплантации печени [9], два из которых завершились летальным исходом. Примечательно, что среди АИГ случаев отторжения не наблюдалось. Однако в нашей практике бортезомиб был применен впервые лишь в данном клиническом случае.

Успешный исход данной трансплантации подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода, включающего хирургов, гепатологов, анестезиологов, иммунологов, неврологов и специалистов по интенсивной терапии. Опыт, полученный в ходе первой педиатрической трансплантации печени в нашем центре, будет способствовать развитию национальной программы трансплантации органов и улучшению результатов лечения детей с терминальной стадией заболеваний печени.

Данный случай поднимает важные вопросы дальнейших исследований, включая оптимизацию иммуносупрессивной терапии, мониторинг реактивации аутоиммунных заболеваний и роль препаратов, таких

как бортезомиб, в лечении осложнений после трансплантации печени.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю благодарность:

- администрации Национального детского медицинского центра, а именно: директору, **PhD Умарову Бахтияру Ядгаровичу**; заместителю директора по медицинской помощи **д. м. н. Салахитдинову Шухрату Нажмиддиновичу** – за неоценимую помощь в организации и финансировании трансплантационной программы;
- директору Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова **академику Готье Сергею Владимировичу** – за профессиональное консультирование и помощь в проведении первой педиатрической трансплантации печени в Узбекистане;
- генеральному директору Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи **д. м. н. Туляганову Даврону Бахтияровичу**, руководителю программы трансплантации печени Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи **д. м. н. Салимову Умиду Равшановичу**, врачу хирургу-трансплантологу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени В. Вахидова **к. м. н. Ахмедову Акрому Рустамовичу**, а также директору клиники ShifoNur **к. м. н. Адхамову Аббосу Абборовичу** – за обеспечение необходимым оборудованием для успешного выполнения трансплантации;
- врачу-неврологу Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова **к. м. н. Сыркиной Алле Владиславовне** – за профессиональное консультирование по профилю «неврология» в послеоперационном периоде.

Ваш вклад стал важным звеном в успешном проведении первой педиатрической трансплантации печени в Республике Узбекистан.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Цирульниковая ОМ, Мойсюк ЯГ, Ахаладзе ДГ, Цирульниковая ИЕ, Силина ОВ и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16 (3): 54–62. Gautier SV, Tsirolnikova OM, Moysyuk YG, Akhaladze 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>.
2. Smith SK, Miloh T. Pediatric Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2022; 26 (3): 521–535. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.010>.
 3. Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant*. 2002; 6 (5): 378–387. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.01082.x>.
 4. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (6): 648–674. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.648>.
 5. Martin BE, Ong EG. Pediatric liver transplantation: an overview. *Pediatr Child Health*. 2017; 27 (12): 546–551. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.07.008>.
 6. 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 May 24; 322 (21): 1505–1507. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005243222106>.
 7. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*. 1989 Aug 26; 2 (8661): 497. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92101-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92101-6).
 8. Mogul DB, Luo X, Bowring MG, Chow EK, Massie AB, Schwarz KB et al. Fifteen-Year Trends in Pediatric Liver Transplants: Split, Whole Deceased, and Living Donor Grafts. *J Pediatr*. 2018 May; 196: 148–153.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.015>.
 9. Semash K, Dzhambekov 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 (2): 116–127. <https://doi.org/10.4285/ctr.24.0013>.
 10. Porkhanov VA, Ismailov SI, Nazyrov FG, Popov AY, Babadzhanov AK, Lishchenko AN et al. Rodstvennaya transplantatsiya pecheni v Respublike Uzbekistan: nyneshnee sostoyanie i perspektivy razvitiya [Living related liver transplantation in the Republic of Uzbekistan: current status and development prospects]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2023; (11): 34–46. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202311134>.
 11. Semash K. Evaluation and Management of Living Donors in the Setting of Living Donor Liver Transplant Program in the Republic of Uzbekistan. *Exp Clin Transplant*. 2024; 22 (9): 664–674. <https://doi.org/10.6002/ect.2024.0148>.
 12. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, Hansen BE, Hirschfield G, Elwir S et al. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol*. 2022 Jul; 77 (1): 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.022>.
 13. Patel YA, Henson JB, Wilder JM, Zheng J, Chow SC, Berg CL et al. The impact of human leukocyte antigen donor and recipient serotyping and matching on liver transplant graft failure in primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary biliary cholangitis. *Clin Transplant*. 2018 Oct; 32 (10): e13388. <https://doi.org/10.1111/ctr.13388>.
 14. Harputluoglu M, Caliskan AR, Akbulut S. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: Indications, and recurrent and *de novo* autoimmune hepatitis. *World J Transplant*. 2022 Mar 18; 12 (3): 59–64. <https://doi.org/10.5500/wjt.v12.i3.59>.
 15. Montano-Loza AJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Pageaux GP, Sanchez-Fueyo A, Feng S. Liver transplantation immunology: Immunosuppression, rejection, and immunomodulation. *J Hepatol*. 2023 Jun; 78 (6): 1199–1215. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.030>.
 16. Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, Harnois DM. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 9; 14 (4): 382. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040382>.
 17. Tajima T, Hata K, Okajima H, Nishikori M, Yasuchika K, Kusakabe J et al. Bortezomib Against Refractory Antibody-Mediated Rejection After ABO-Incompatible Living-Donor Liver Transplantation: Dramatic Effect in Acute-Phase? *Transplant Direct*. 2019 Sep 19; 5 (10): e491. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000932>.
 18. Lee CF, Eldeen FZ, Chan KM, Wu TH, Soong RS, Wu TJ et al. Bortezomib is effective to treat acute humoral rejection after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Mar; 44 (2): 529–531. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.01.051>.
 19. Jiang H, Guo H, Yang B, Zhao Y, Wei L, Chen Z, Chen D. Acute Antibody-Mediated Rejection in Liver Transplant Recipients with Autoimmune Liver Disease: A Clinical and Pathologic Study of 4 Cases. *J Pers Med*. 2023; 13 (1): 41. <https://doi.org/10.3390/jpm13010041>.
 20. Marubashi S, Dono K, Nagano H, Asaoka T, Hama N, Kobayashi S et al. Postoperative hyperbilirubinemia and graft outcome in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007 Nov; 13 (11): 1538–1544. <https://doi.org/10.1002/lt.21345>.

Статья поступила в редакцию 25.12.2024 г.
The article was submitted to the journal on 25.12.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-74-86

НЕОТЛОЖНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОГО ОБХОДА У ДЕТЕЙ С ДООПЕРАЦИОННОЙ КРАТКОСРОЧНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ МЕТОДОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНО-АРТЕРИАЛЬНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

В.Н. Попцов, Д.В. Рябцев, Е.А. Спирина, А.А. Кузнецова, В.В. Колядина, А.Ч. Чартаев, А.С. Епрмян, А.К. Солодовникова, А.С. Игнаткина, Я.С. Карина

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

Введение. Трансплантация сердца (ТС) остается ведущим методом хирургического лечения детей с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Более 30% детей, являющихся кандидатами на ТС, нуждаются в применении различных методов краткосрочной или длительной механической поддержки кровообращения (МПК) в связи с рефрактерностью к медикаментозной терапии. В последние годы увеличивается количество имплантаций систем левожелудочкового обхода (ЛЖО) как у подростков и детей среднего возраста, так и у более младших по возрасту и меньших по антропометрическим параметрам пациентов. **Цель исследования:** изучение периоперационного периода при неотложной имплантации ЛЖО у детей с критическими расстройствами гемодинамики (профиль INTERMACS I), потребовавшими применения краткосрочной МПК методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВАЭКМО). **Материалы и методы.** Исследовали 25 пациентов в возрасте <18 лет – 12 (48,0%) девочек и 13 (52,0%) мальчиков, которым был имплантирован ЛЖО в период с 1.01.2021 г. по 30.06.2024 г. Во всех наблюдениях имплантирована система ЛЖО HeartMate III. Выраженность предимплантационной ХСН соответствовала профилям по классификации INTERMACS I (n = 4; 16,0%), II (n = 9; 36,0%), III (n = 12; 48,0%). Все пациенты были разделены на две исследовательские группы в зависимости от наличия или отсутствия необходимости применения пВАЭКМО перед имплантацией ЛЖО: группа «ВАЭКМО–ЛЖО» (n = 4; 16,0%) и группа «ЛЖО» (n = 21; 84,0%). **Результаты.** Группа «ВАЭКМО–ЛЖО» достоверно не отличалась по возрасту, полу, основному заболеванию от группы «ЛЖО» (n = 21; 84,0%). Пациенты обеих групп в интраоперационном периоде не различались по длительности ИК, дозировкам симпатомиметических кардиотоников, потребности в терапии ингаляционным оксидом азота. Группа «ВАЭКМО–ЛЖО» характеризовалась большим (p > 0,05) объемом интраоперационной кровопотери и трансфузионной терапии. В послеоперационном периоде при отсутствии различий в объеме послеоперационной кровопотери пациенты группы «ВАЭКМО–ЛЖО» чаще (p < 0,05) нуждались в рестернотомии (25% против 9,5%), в большей (в 1,79 раза, p < 0,05) продолжительности послеоперационной ИВЛ, чаще (в 2,5 раза, p = 0,166) требовали заместительной почечной терапии, и лечение в условиях ОРИТ было дольше (в 2,75 раза, p = 0,041). В группе «ВАЭКМО–ЛЖО» частота развития выраженной острой правожелудочковой дисфункции (ОПЖД) была достоверно большей (25,0% против 9,5%, p = 0,016). Достоверного различия в послеоперационной госпитальной летальности выявлено не было. **Заключение.** Продемонстрирована высокая результативность неотложной имплантации левожелудочкового обхода у детей с критическими расстройствами гемодинамики, потребовавшими дооперационного применения краткосрочной механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации. Необходимо учитывать наличие и выраженность полиорганных нарушений как до, так и после имплантации левожелудочкового обхода, а также объем периоперационной кровопотери у данной категории пациентов, что определяет тактику анестезиологического и реанимационного пособия и непосредственные результаты длительной механической поддержки кровообращения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность у детей, трансплантация сердца, механическая поддержка кровообращения, ВАЭКМО, левожелудочковый обход, правожелудочковый обход.

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

Corresponding author: Vitaly Poptsov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

URGENT LVAD IMPLANTATION IN CHILDREN ON PERIPHERAL VA-ECMO SUPPORT

V.N. Poptsov, D.V. Ryabtsev, E.A. Spirina, A.A. Kuznetsova, V.V. Kolyadina, A.Ch. Chartaev, A.S. Epremian, A.K. Solodovnikova, A.S. Ignatkina, Ya.S. Karina

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

Background. Heart transplantation (HT) remains the primary surgical treatment for children with end-stage chronic heart failure (CHF). More than 30% of pediatric HT candidates require short- or long-term mechanical circulatory support (MCS) due to refractoriness to medical therapy. In recent years, the use of left ventricular assist device (LVAD) systems has expanded not only in teenagers and middle-aged children but also in younger and smaller patients. **Objective:** to investigate the perioperative course of emergency LVAD implantation in children with critical hemodynamic compromise (INTERMACS profile I) requiring short-term MCS via peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO). **Materials and methods.** We studied 25 patients under 18 years of age (12 girls, 48.0%; 13 boys, 52.0%) who had a HeartMate III LVAD implanted between January 1, 2021, and June 30, 2024. The severity of pre-implantation CHF was classified according to INTERMACS profiles: I (n = 4, 16.0%), II (n = 9, 36.0%), and III (n = 12, 48.0%). Patients were divided into two groups based on the need for VA-ECMO prior to LVAD implantation: the VA-ECMO–LVAD group (n = 4, 16.0%) and the LVAD group (n = 21, 84.0%). **Results.** The VA-ECMO–LVAD group (n = 4) did not differ significantly from the LVAD group (n = 21) in age, sex, or underlying disease. Intraoperatively, there were no significant differences between groups in the duration of cardiopulmonary bypass, doses of sympathomimetic cardiotonics, or the use of inhaled nitric oxide. The VA-ECMO–LVAD group showed a trend toward greater intraoperative blood loss and transfusion requirements ($p > 0.05$). In the postoperative period, blood loss volumes were similar between groups. However, patients in the VA-ECMO–LVAD group more frequently required re-sternotomy (25% vs 9.5%, $p < 0.05$), had a longer duration of postoperative mechanical ventilation (1.79-fold, $p < 0.05$), more often required renal replacement therapy (2.5-fold, $p = 0.166$), and had significantly longer ICU stays (2.75-fold, $p = 0.041$). In the VA-ECMO–LVAD group, the incidence of severe acute right ventricular dysfunction was significantly higher (25.0% vs 9.5%, $p = 0.016$). No significant difference in postoperative hospital mortality was observed between the two groups. **Conclusion.** Emergency implantation of an LVAD system in children with critical hemodynamic instability requiring preoperative short-term MCS using peripheral VA-ECMO has demonstrated high effectiveness. However, careful consideration should be given to the presence and severity of multiple organ dysfunction before and after LVAD implantation, as well as perioperative blood loss. These factors largely determine the anesthetic and resuscitative management strategies, as well as the immediate outcomes of long-term MCS.

Keywords: pediatric heart failure, heart transplantation, mechanical circulatory support, VA-ECMO, left ventricular assist device, right ventricular dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) остается ведущим методом хирургического лечения детей разных возрастных категорий с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Более 30% детей, являющихся кандидатами на ТС, нуждаются в применении различных методов краткосрочной или длительной механической поддержки кровообращения (МПК) в связи с рефрактерностью к медикаментозной терапии [2]. На выбор метода МПК у детей влияют различные факторы, включая не только неотложность начала ее применения, характер и выраженность нарушений внутрисердечной гемодинамики и органной функции, но и антропометрические параметры пациента [3]. В последние годы увеличивается количество имплантаций систем левожелудочкового обхода (ЛЖО) как у подростков и детей среднего возраста, так и у более младших по

возрасту и меньших по антропометрическим параметрам пациентов [4, 5].

У детей с крайне выраженными нарушениями системной гемодинамики вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВАЭЖМО) с центральной или периферической методикой канюляции остается наиболее часто используемым методом краткосрочной МПК, обеспечивающим быстрое улучшение гемодинамики и стабилизацию клинического состояния пациентов [6]. У взрослых и детей с критическими расстройствами гемодинамики, соответствующих уровню I по классификации INTERMACS, ВАЭЖМО обеспечивает дожитие до применения различных методов длительной МПК, включая иЛЖО, или до ТС [7, 8]. Неотложная имплантация иОЛЖ у детей (INTERMACS уровень I), нуждающихся в применении ВАЭЖМО, сопряжена

с повышенным риском послеоперационных осложнений и неблагоприятного исхода [9].

Целью исследования явилось изучение периоперационного периода при неотложной имплантации ЛЖО у детей с критическими расстройствами гемодинамики, потребовавшими доимплантационного применения пВАЭКМО (INTERMACS профиль I).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 25 пациентов – 12 (48,0%) девочек и 13 (52,0%) мальчиков – в возрасте <18 лет, которым был имплантирован ЛЖО в период с 1.01.2021 г. по 30.06.2024 г. Во всех наблюдениях имплантирована система ЛЖО HeartMate III. Возраст пациентов составил от 5 до 17 лет ($11,0 \pm 3,5$, или $11,5 [8,8; 14,0]$), в том числе у 9 (36,0%) – 5–10 лет и у 16 (64,0%) – 11–17 лет. Вес составил от 14,2 до 91 кг ($39,5 \pm 20,2$, или $34,5 [25,0; 54,0]$), у 60% ($n = 15$) – менее 40 кг. Рост – от 115 до 187 см ($150,3 \pm 23,2$, или $154,0 [129,5; 163,5]$), у 32% ($n = 8$) – менее 130 см. S поверхности тела – от 0,64 до 2,17 м² ($1,30 \pm 0,47$), у 56% ($n = 14$) – менее 1,3 м², ИМТ – от 10,4 до 26,2 кг/м² ($18,2 \pm 5,1$).

Основными заболеваниями сердца, приведшими к развитию ХСН, являлись: дилатационная кардиомиопатия ($n = 22$; 88,0%), гипертрофическая кардиомиопатия ($n = 2$; 8,0%), рестриктивная кардиомиопатия ($n = 1$; 4,0%). Выраженность предимплантационной ХСН соответствовала профилям I ($n = 4$; 16,0%), II ($n = 9$; 36,0%), III ($n = 12$; 48,0%) по классификации INTERMACS.

У 4 (16,0%) пациентов – 2 девочки и 2 мальчика, возраст 12–14 лет ($13,0 \pm 0,8$) – перед имплантацией ЛЖО применили пВАЭКМО в связи с критическими расстройствами системной гемодинамики (профиль INTERMACS I).

Все пациенты были разделены на две исследовательские группы в зависимости от наличия и отсутствия необходимости применения пВАЭКМО перед имплантацией ЛЖО: группа «ВАЭКМО–ЛЖО» ($n = 4$; 16,0%) и группа «ЛЖО» ($n = 21$; 84,0%). Произвели сравнительный анализ предимплантационного статуса пациентов, интра- и раннего послеоперационного периодов.

Сбор, статистическую обработку и сравнительный анализ полученных данных осуществляли с помощью статистических компьютерных программ Excel and SPSS. Количественные переменные представлены в виде среднего \pm стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) (нормальное распределение) или медианы и межквартильных интервалов ($Me [Q1; Q3]$) (ненормальное распределение) в зависимости от характера распределения данных. Для статистического анализа количественных переменных применили t-критерий Стьюдента или Mann–Whitney-тест. Категориальные переменные представлены в виде числа (n) и про-

ентов (%) от числа наблюдения. Анализ количественных наблюдений проводили с использованием точного критерия Фишера (Fisher-test) для выборки малого размера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа «ВАЭКМО–ЛЖО» ($n = 4$; 16,0%) достоверно не отличалась по возрасту, полу, основному заболеванию от группы «ЛЖО» ($n = 21$; 84,0%) (табл. 1). Необходимо отметить, что в обеих группах доля пациентов женского пола составила около 50%. Пациенты группы «ВАЭКМО–ЛЖО» характеризовались достоверно большими значениями роста, веса, ИМТ и площади поверхности тела. Соответственно тяжести исходного состояния более значимые проявления ХСН были у пациентов группы «ВАЭКМО–ЛЖО», что выражалось большими значениями ФК по классификации NYHA – $4,0 \pm 0,0$ («ВАЭКМО–ЛЖО») против $3,2 \pm 0,7$ («ЛЖО») ($p = 0,01$).

У 3 из 4 пациентов группы «ВАЭКМО–ЛЖО» канюляцию и подключение к контуру пВАЭКМО выполнили в условиях операционной, у 1 пациента – в ОРИТ на фоне проводимой сердечно-легочной реанимации (СЛР). В этом наблюдении восстановление сердечной деятельности и системной гемодинамики произошло только после начала пВАЭКМО. Интервал между началом конвенционной СЛР и началом экстракорпоральной СЛР составил 24 мин.

Показатели системной и центральной гемодинамики ($n = 4$) перед инициацией пВАЭКМО: среднее артериальное давление (АДср.) – $49,2 \pm 5,3$ мм рт. ст., центральное венозное давление (ЦВД) – $14,5 \pm 4,9$ мм рт. ст., среднее давление легочной артерии (ДЛАСр.) – $35,8 \pm 12,7$ мм рт. ст., заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА) – $27,8 \pm 9,8$ мм рт. ст., сердечный индекс (СИ) – $1,46 \pm 0,3$ л/мин/м². Все пациенты нуждались в кардиотонической терапии: допамин – $7,4 \pm 2,1$ мкг/кг/мин ($n = 3$), добутамин – $5,8$ мкг/кг/мин ($n = 1$), адреналин – $40,8 \pm 11,8$ нг/кг/мин ($n = 3$).

Эхокардиографические и лабораторные показатели перед началом краткосрочной МПК: размер правого желудочка – $2,9 \pm 0,5$ см, конечно-диастолический объем левого желудочка – $223,5 \pm 38,3$ мл, фракция изгнания ЛЖ – $21,3 \pm 7,2\%$, рНв – $7,301 \pm 0,08$, ВЕв – $4,5 \pm 0,7$ ммоль/л, лактат крови – $4,9 \pm 1,4$ ммоль/л, мочевины – $9,9 \pm 8,4$ ммоль/л ($7,4 [5,41; 11,9]$), креатинин – $62,8 \pm 40,2$ мкмоль/л ($57,9 [33,9; 26,65]$), общий билирубин – $84,8 \pm 49,8$ мкмоль/л ($84,6 [38,23; 100,5]$), АЛТ – $502,6 \pm 583,0$ ед./л ($300,5 [153,5; 649,0]$), АСТ – $104,7 \pm 47,6$ ед./л ($95,5 [80,75; 112,75]$), МНО – $2,04 \pm 0,22$ ($1,90 [1,93; 2,06]$).

Продолжительность пВАЭКМО перед имплантацией ЛЖО составила $3,8 \pm 0,9$ сут с объемной скоростью экстракорпорального кровотока $3,2 \pm 0,9$ л/мин, или $1,8 \pm 0,4$ л/мин/м². Перед имплантаци-

ей ЛЖО уменьшение общего билирубина до $69,6 \pm 38,5$ мкмоль/л ($69,15 [38,23; 100,5]$), $p = 0,648$, АЛТ – до $308,2 \pm 370$ ед./л ($183,45 [89,18; 402,55]$), $p = 0,746$, АСТ – до $68,8 \pm 26,8$ ед./л ($62,10 [50,40; 80,44]$), $p = 0,241$, было недостоверным при тенденции к снижению ($p = 0,073$) МНО до $1,71 \pm 0,21$ ($1,65 [1,58; 1,78]$).

Таблица 1

Демографические и антропометрические параметры, заболевание сердца, выраженность ХСН у детей перед имплантацией системы левожелудочкового обхода (n = 25)

Demographic, anthropometric, and clinical characteristics of children before implantation of a left ventricular assist device (n = 25)

Показатель	Группа пациентов		p
	ВАЭКМО–ЛЖО	ЛЖО	
Количество (n)	4	21	
Возраст, лет			
М ± σ	13,0 ± 0,8	10,6 ± 3,7	0,253
Ме [Q1; Q3]	13,0 [12,75; 13,25]	11,0 [7,0; 14,0]	
Женский пол			
n/%	2/50,0	10/47,6	1,0
Рост, см			
М ± σ	171,3 ± 15,2	142,8 ± 20,5	0,025
Ме [Q1; Q3]	172,5 [162,0; 181,75]	144,0 [128,0; 158,0]	
Вес, кг			
М ± σ	68,3 ± 21,2	34,1 ± 15,1	0,004
Ме [Q1; Q3]	69,0 [54,5; 82,75]	32,0 [21,0; 38,0]	
ИМТ, кг/м ²			
М ± σ	22,7 ± 3,3	15,5 ± 3,7	0,006
Ме [Q1; Q3]	23,0 [20,7; 25,0]	14,6 [12,9; 16,4]	
Площадь поверхности тела, м ²			
М ± σ	1,80 ± 0,36	1,17 ± 0,33	0,008
Ме [Q1; Q3]	1,80 [1,57; 2,04]	1,20 [0,89; 1,35]	
Заболевание сердца:			
ДКМП, n/%	4/100	17/80,9	1,00
ГКМП, n/%	0/0,0	1/4,8	
РКМП, n/%	0/0,0	1/4,8	
Другое, n/%	0/0,0	2/9,5	
НК, стадии (классификация Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко)			
2А, n/%	0/0,0	6/28,6	
2Б, n/%	1/25,0	11/52,4	
3, n/%	3/75,0	4/19,0	
ФК (классификация NYHA)			
III	0/0,0	16/76,2	0,010
IV	4/100	5/23,8	
М ± σ	4,0 ± 0,0	3,1 ± 0,7	
Ме [Q1; Q3]	0/0,0	0/0,0	
INTERMACS, уровень			
I, n/%	4/100	0/0,0	<0,0001
II, n/%	0/0,0	10/47,6	
III, n/%	0/0,0	10/47,6	
IV, n/%	0/0,0	1/4,8	
М ± σ	4,0 ± 0,0	2,6 ± 0,6	
Ме [Q1; Q3]	4,0 [4,0; 4,0]	3,0 [2,0; 3,0]	

Примечание. ВАЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ЛЖО – левожелудочковый обход; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; РКМП – рестриктивная кардиомиопатия; НК – недостаточность кровообращения.

Note. VAЭКМО – veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; ЛЖО – left ventricular assist device; ДКМП – dilated cardiomyopathy; ГКМП – hypertrophic cardiomyopathy; РКМП – restrictive cardiomyopathy; НК – heart failure.

В группе «ЛЖО» 10 пациентов (47,6%) из 21 в доимплантационном периоде нуждались во внутривенной кардиотонической терапии допамином (n = 6; 28,6%) в дозировке 2–12 мкг/кг/мин, или $4,3 \pm 3,9$ (3,00 [2,00; 4,00]), или добутамином (n = 4; 19,0%) в дозировке 1–5 мкг/кг/мин, или $3,2 \pm 1,8$ (3,00 [2,25; 4,00]). Продолжительность предимплантационной кардиотонической терапии в этой группе пациентов составила 1–16 суток, или $3,7 \pm 1,9$ (2,75 [2,00; 5,00]).

Сравнительный анализ преимплантационного статуса пациентов обеих групп показал отсутствие достоверного межгруппового различия по параметрам центральной и системной гемодинамики (табл. 2). Выявили достоверно более низкие значения уровня Hb, эритроцитов, тромбоцитов и лактата смешанной

венозной крови с достоверно более высокими значениями лейкоцитов, общего билирубина, АЛТ, АСТ и МНО у пациентов группы «ВАЭКМО–ЛЖО» перед имплантацией ЛЖО.

Имплантацию ЛЖО у всех пациентов выполняли в условиях ИК. Пациенты обеих групп в интраоперационном периоде не различались по длительности ИК, дозировкам симпатомиметических кардиотоников, потребности в терапии ингаляционным оксидом азота (табл. 3).

Группа «ВАЭКМО–ЛЖО» характеризовалась большим (p > 0,05) объемом интраоперационной кровопотери и трансфузионной терапии.

При анализе послеоперационного периода выявили, что при отсутствии различий в объеме послеоперационной кровопотери пациенты группы

Таблица 2

Данные инструментального и лабораторного обследования детей перед имплантацией системы левожелудочкового обхода (n = 25)

Laboratory and biochemical parameters of children before implantation of a left ventricular bypass system (n = 25)

Показатель	Группа пациентов		p
	ВАЭКМО–ЛЖО	ЛЖО	
Количество (n)	4	21	
АДср., мм рт. ст. M ± σ Me [Q1; Q3]	$69,8,0 \pm 5,3$ 69,5 [66,25; 73,0]	$66,0 \pm 12,1$ 66,0 [62,0; 70,0]	0,548
ЧСС, в мин M ± σ Me [Q1; Q3]	$127,0 \pm 43,0$ 133,5 [106,25; 154,25]	$94,5 \pm 21,5$ 95,0 [86,0; 106,0]	0,028
ДПП, мм рт. ст. M ± σ Me [Q1; Q3]	$7,3 \pm 5,0$ 7,5 [4,50; 11,25]	$9,8 \pm 4,7$ 9,0 [8,0; 11,0]	0,344
ДЛАСр., мм рт. ст. M ± σ Me [Q1; Q3]	$28,2 \pm 19,0$ 25,0 [23,0; 34,75]	$30,4 \pm 13,3$ 25,0 [20,0; 38,0]	0,853
ЗДЛА, мм рт. ст. M ± σ Me [Q1; Q3]	$19,5 \pm 10,1$ 17,0 [15,5; 26,0]	$22,1 \pm 9,3$ 20,0 [16,0; 27,0]	0,675
ТПГ, мм рт. ст. M ± σ Me [Q1; Q3]	$8,7 \pm 4,5$ 9,5 [6,5; 11,45]	$8,3 \pm 5,8$ 6,0 [5,0; 11,0]	0,767
СИ M ± σ Me [Q1; Q3]	$1,86 \pm 0,98$ 1,64 [1,16; 2,38]	$1,91 \pm 0,55$ 1,9 [1,60; 2,60]	0,850
ЛСС, ед. Вуда M ± σ Me [Q1; Q3]	$2,61 \pm 1,26$ 2,56 [1,50; 3,88]	$3,74 \pm 2,38$ 2,71 [1,73; 6,23]	0,208
Гемоглобин, г/л M ± σ Me [Q1; Q3]	$97,8 \pm 9,4$ 96,0 [91,25; 102,5]	$122,1 \pm 14,7$ 122,0 [111,0; 133,0]	0,004
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ M ± σ Me [Q1; Q3]	$3,71 \pm 0,93$ 3,52 [3,33; 3,91]	$4,47 \pm 0,54$ 4,60 [4,13; 4,80]	0,030

Показатель	Группа пациентов		p
	ВАЭКМО–ЛЖО	ЛЖО	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ M \pm σ Me [Q1; Q3]	12,5 \pm 4,3 12,0 [9,58; 14,88]	7,94 \pm 1,85 7,70 [6,40; 9,10]	0,019
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ M \pm σ Me [Q1; Q3]	94,0 \pm 60,3 100,5 [59,0; 135,50]	285,1 \pm 89,1 284,0 [202,0; 344,0]	0,0002
Мочевина, ммоль/л M \pm σ Me [Q1; Q3]	9,9 \pm 8,4 7,40 [5,41; 11,88]	7,8 \pm 3,8 7,10 [4,99; 9,02]	0,344
Креатинин, мкмоль/л M \pm σ Me [Q1; Q3]	62,8 \pm 40,2 57,88 [83,99; 86,65]	53,3 \pm 10,7 52,00 [48,6; 60,7]	0,334
Общий билирубин, мкмоль/л M \pm σ Me [Q1; Q3]	69,6 \pm 38,5 69,15 [38,23; 100,5]	18,7 \pm 7,4 16,38 [13,20; 24,23]	0,002
АЛТ, ед./л M \pm σ Me [Q1; Q3]	308,2 \pm 370 183,45 [89,18; 402,55]	52,7 \pm 100,0 22,3 [10,3; 31,6]	0,0044
АСТ, ед./л M \pm σ Me [Q1; Q3]	68,8 \pm 26,8 62,10 [50,40; 80,44]	58,8 \pm 66,5 33,0 [25,19; 47,0]	0,081
Общий белок, г/л M \pm σ Me [Q1; Q3]	65,1 \pm 4,3 66,25 [53,88; 67,45]	69,0 \pm 7,5 70,0 [63,40; 76,30]	0,236
МНО M \pm σ Me [Q1; Q3]	1,71 \pm 0,21 1,65 [1,58; 1,78]	1,41 \pm 0,46 1,30 [1,10; 1,15]	0,029
pHb M \pm σ Me [Q1; Q3]	7,38 \pm 0,08 7,40 [7,30; 7,40]	7,37 \pm 0,08 7,40 [7,30; 7,42]	0,821
ВЕВ, ммоль/л M \pm σ Me [Q1; Q3]	-0,31 \pm 2,66 -0,30 [-0,95; 1,15]	0,65 \pm 3,65 1,10 [-2,03; 3,73]	0,624
Na, ммоль/л M \pm σ Me [Q1; Q3]	138,8 \pm 8,4 136,0 [135,00; 139,75]	135,9 \pm 3,4 136,0 [134,00; 137,00]	0,85
Лактат, ммоль/л M \pm σ Me [Q1; Q3]	1,50 \pm 0,57 1,30 [1,10; 1,70]	1,05 \pm 0,37 1,0 [0,80; 1,10]	0,041
P _v O ₂ , мм рт. ст. M \pm σ Me [Q1; Q3]	39,4 \pm 6,4 39,00 [35,15; 43,25]	36,7 \pm 5,9 35,6 [36,50; 44,00]	0,543
S _v O ₂ , % M \pm σ Me [Q1; Q3]	70,05 \pm 5,82 69,25 [65,35; 73,95]	61,39 \pm 9,61 59,40 [54,80; 64,90]	0,045

Примечание. ВАЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ЛЖО – левожелудочковый обход; АДср. – среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДПП – давление правого предсердия; ДЛср. – среднее давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; ТПГ – транспульмональный градиент; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Note. ВАЭКМО – veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; ЛЖО – left ventricular assist device; АДср. – mean arterial pressure; ЧСС – heart rate; ДПП – right atrial pressure; ДЛср. – mean pulmonary artery pressure; ЗДЛА – pulmonary capillary wedge pressure; ТПГ – transpulmonary gradient; СИ – cardiac index; ЛСС – pulmonary vascular resistance; АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase.

«ВАЭКМО–ЛЖО» чаще ($p < 0,05$) нуждались в рестернотомии (25% против 9,5%), в большей (в 1,79 раза, $p < 0,05$) продолжительности послеоперационной ИВЛ, потребности (в 2,5 раза, $p = 0,166$) в заместительной почечной терапии и длительности (в 2,75 раза, $p = 0,041$) послеоперационного лечения в условиях ОРИТ (табл. 4).

В группе «ВАЭКМО–ЛЖО» частота развития выраженной острой правожелудочковой дисфункции

(ОПЖД) была достоверно большей (25,0% против 9,5%, $p = 0,016$). Данное гемодинамическое осложнение развилось у 1 пациента группы «ВАЭКМО–ЛЖО». Для поддержания адекватной производительности ЛЖО было принято решение о переходе с пВАЭКМО на чрескожный паракорпоральный обход правого желудочка по схеме «правая бедренная вена – правая внутренняя яремная вена» с проведением возвратной канюли в легочную артерию по ранее

Таблица 3

Параметры интраоперационного периода у детей при имплантации левожелудочкового обхода (n = 25)

Intraoperative parameters in children undergoing LVAD implantation (n = 25)

Показатель	Группа пациентов		p
	ВАЭКМО–ЛЖО	ЛЖО	
Количество (n)	4	21	
ИК, мин M ± σ Me [Q1; Q3]	80,5 ± 18,0 75,0 [67,0; 88,50]	87,9 ± 42,6 78,0 [69,00; 90,00]	0,739
Интраоперационная кровопотеря, мл M ± σ Me [Q1; Q3]	1375,0 ± 914,2 1200,0 [800,0; 1775,0]	605,3 ± 624,7 400,0 [300,0; 700,0]	0,046
Эритроцитарная масса n/% мл	4/100 692,5 ± 167,4 650,0 [607,50; 735,00]	13/61,9 422,4 ± 149,1 340,0 [310,0; 602,5]	0,001
Свежезамороженная плазма n/% мл	4/100 1102,5 ± 347,6 1230,0 [1005,0; 1327,5]	21/100 767,7 ± 264,8 760,0 [570,0; 1000,0]	0,001
Тромбоцитарная масса n/% мл	3/75,0 276,7 ± 40,4 300,0 [265,0; 300,0]	4/19,0 185,0 ± 69,5 185,0 [127,5; 242,5]	0,019
iNO-терапия n/% ppm	4/100 17,5 ± 5,0 20,0 [17,5; 20,0]	12/57,1 20,3 ± 6,9 20,0 [19,28; 20,00]	0,260
Адреналин (окончание оперативного вмешательства) n/% нг/кг/мин	3/75,0 30,0 ± 10,0 30,0 [25,0; 35,0]	8/38,1 28,9 ± 23,7 20,0 [10,0; 40,0]	0,288 0,929
Допамин (окончание оперативного вмешательства) n/% мкг/кг/мин	4/100 5,8 ± 0,5 6,0 [5,75; 6,00]	12/57,1 4,6 ± 2,4 4,0 [4,0; 4,0]	0,260 0,337
Добутамин (окончание оперативного вмешательства) n/% мкг/кг/мин	1/25 2,0	7/33,1 4,1 ± 2,3 20,0 [10,0; 40,0]	0,267

Примечание. ВАЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ЛЖО – левожелудочковый обход; ИК – искусственное кровообращение; iNO – ингаляционный оксид азота.

Note. ВАЭКМО – veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; ЛЖО – left ventricular assist device; ИК – cardiopulmonary bypass; iNO – inhaled nitric oxide.

Таблица 4

**Параметры послеоперационного периода у детей после имплантации левожелудочкового обхода
(n = 25)**

Postoperative parameters in children after LVAD implantation (n = 25)

Показатель	Группа пациентов		p
	ВАЭКМО–ЛЖО	ЛЖО	
Количество (n)	4	21	
Рестеномия, п/%	1/25	2/9,5	0,016
Кровопотеря, мл M ± σ Me [Q1; Q3]	400,0 ± 173,2 300,00 [300,00; 375,00]	397,9 ± 164,9 320,00 [300,00; 500,00]	0,991
ИВЛ, ч M ± σ Me [Q1; Q3]	21,3 ± 13,1 17,50 [6,25; 27,0]	11,89 ± 7,2 7,0 [5,0; 19,0]	0,047
Адреналин, сутки M ± σ Me [Q1; Q3]	5,0 ± 4,2 3,0 [2,50; 5,50]	4,2 ± 2,9 3,5 [2,0; 5,75]	0,641
Обход правого желудочка п/%	1/25	2/9,5	0,016
ЗПТ (ПВВГФ) п/%	2/50	3/14,3	0,166
Лейкоциты (max), ×10 ⁹ /л M ± σ Me [Q1; Q3]	18,9 ± 9,6 16,00 [14,55; 19,75]	16,1 ± 5,6 16,5 [13,05; 19,45]	0,421
Тромбоциты (min), ×10 ⁹ /л M ± σ Me [Q1; Q3]	55,0 ± 52,4 77,0 [33,5; 115,25]	108,6 ± 43,1 40,0 [52,5; 133,50]	0,027
Hb, г/дл M ± σ Me [Q1; Q3]	7,8 ± 0,8 8,30 [7,68; 8,70]	8,1 ± 0,9 7,8 [7,4; 8,60]	0,542
Мочевина (max), ммоль/л M ± σ Me [Q1; Q3]	19,4 ± 5,4 17,60 [11,53; 22,50]	10,6 ± 6,9 9,40 [6,71; 15,85]	0,025
Креатинин (max), мкмоль/л M ± σ Me [Q1; Q3]	92,7 ± 24,8 78,5 [65,89; 91,75]	68,9 ± 20,4 68,0 [49,15; 83,85]	0,049
Общий билирубин (max), мкмоль/л M ± σ Me [Q1; Q3]	108,0 ± 41,5 87,00 [59,60; 117,75]	51,9 ± 41,0 46,10 [21,55; 71,50]	0,020
АЛТ (max), ед./л M ± σ Me [Q1; Q3]	418,9 ± 380,2 180,2 [68,99; 446,2]	128,6 ± 218,9 41,3 [27,15; 125,50]	0,041
АСТ (max), ед./л M ± σ Me [Q1; Q3]	109,7 ± 62,6 109,9 [79,0; 147,09]	127,6 ± 79,7 135,1 [79,40; 200,85]	0,677
Общий белок (min), г/л M ± σ Me [Q1; Q3]	59,7 ± 3,2 59,00 [56,74; 61,25]	62,6 ± 6,5 60,0 [55,93; 64,65]	0,398
МНО (max) M ± σ Me [Q1; Q3]	2,17 ± 0,56 1,80 [1,48; 2,25]	1,70 ± 0,35 1,60 [1,50; 2,00]	0,035
ОРИТ, сутки M ± σ Me [Q1; Q3]	10,8 ± 4,4 11,00 [7,50; 14,25]	5,3 ± 4,7 4,0 [2,00; 6,00]	0,041

Окончание табл. 4

Показатель	Группа пациентов		p
	ВАЭЖМО–ЛЖО	ЛЖО	
Летальность в госпитальном периоде n/%	0/0,0	3/14,3	1,000

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ПВВГДФ – постоянная вено-венозная гемодиализация; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; МНО – международное номенклатурное отношение; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. ИВЛ – artificial ventilation of the lungs; ЗПТ – renal replacement therapy; ПВВГДФ – continuous venovenous hemodiafiltration; АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase; МНО – international normalized ratio; ОРИТ – intensive care unit.

описанной методике [10]. ОПЖД развилась у 2 пациентов группы «ЛЖО». В первом наблюдении также применили чрескожный паракорпоральный обход правого желудочка, во втором – паракорпоральный обход правого желудочка с центральной методикой канюляции по схеме «правое предсердие – легочная артерия» в связи с малыми антропометрическими параметрами ребенка. Пациенты группы «ВАЭЖМО–ЛЖО» характеризовались более выраженными клиническими и лабораторными проявлениями печеночно-почечной дисфункции в послеоперационном периоде. Достоверного различия в послеоперационной госпитальной летальности выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Имплантируемый ЛЖО становится все более востребованным методом длительной МПК не только у взрослых, но и у детей, что во многом связано с техническим усовершенствованием данных устройств, уменьшением их размеров (миниатюризация) и улучшением тромборезистивных характеристик, позволяющих снизить интенсивность антикоагуляционной и антиагрегационной терапии, риск развития тромботических или геморрагических осложнений и увеличить длительность вспомогательного кровообращения [11]. По данным международного регистра Redimacs (2024 г., 2025 г.), имплантируемый ЛЖО стал ведущим методом длительной МПК у 37–39% пациентов детского возраста [12, 13]. С внедрением в клиническую практику имплантируемой системы ЛЖО HeartWare VAD ([HVAD][®]) данный метод длительной МПК начал применяться в том числе у детей с небольшими антропометрическими параметрами [14]. В частности, накоплен результативный опыт имплантации ЛЖО у детей с площадью поверхности тела менее 1,3 м² [15].

На непосредственные и отдаленные результаты имплантации ЛЖО влияют многие факторы, в том числе выраженность предимплантационной ХСН, степень нарушения органной функции и неотложность начала применения вспомогательного крово-

обращения [16]. Идеальным для имплантации ЛЖО у пациентов с ХСН является период до развития кардиогенного шока или острой декомпенсации ХСН [17]. Однако у половины пациентов предимплантационная выраженность гемодинамических нарушений соответствует профилям I и II по классификации INTERMACS [18]. Целесообразность имплантации ЛЖО у пациентов с критическими расстройствами гемодинамики (кардиогенный шок, острая декомпенсация ХСН) остается дискуссионной из повышенного риска осложненного течения интра- и раннего послеоперационного периода [19]. Имплантация ЛЖО у пациентов с профилем I–II INTERMACS сопряжена с большей частотой развития правожелудочковой дисфункции, цереброваскулярных и инфекционных осложнений, тромбозом насоса и гемолизом [17]. Результативность ЛЖО существенно ниже у пациентов с проявлениями предимплантационных полиорганных нарушений, прежде всего с печеночной дисфункцией/недостаточностью, развившейся на фоне тяжелой декомпенсации ХСН [20].

Перед имплантацией ЛЖО 51–87% пациентов с выраженностью гемодинамических нарушений, соответствующих профилю INTERMACS I, нуждаются в применении пВАЭЖМО, показаниями для которой являются кардиогенный шок и/или жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма, рефрактерные к антиаритмической терапии [21, 22]. Причинами столь выраженных предимплантационных нарушений гемодинамики у пациентов с профилем I по классификации INTERMACS являются острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ишемическая или дилатационная кардиомиопатия, а также острый миокардит [22]. В исследовании Н.-Y. Fu et al. (2023 г.) в 72,7% случаев имплантация ЛЖО у детей (медиана возраста 9,6 года) была выполнена по неотложным показаниям, включая необходимость предимплантационного применения ВАЭЖМО у 66,7% от общего количества детей, или 91,7% от количества детей с профилем I по классификации INTERMACS [23]. Имплантации ЛЖО у пациентов с кардиогенным шоком без предшествующей краткосрочной МПК

характеризуется высокой ранней послеоперационной летальностью (23,8–28,6%) [24, 25]. В связи с чем имплантацию ЛЖО целесообразно производить до развития кардиогенного шока и значимого нарушения органной перфузии, а у пациентов с критическими расстройствами гемодинамики – после предшествующей краткосрочной МПК [26].

Краткосрочная МПК, предшествующая имплантации ЛЖО, способствуя улучшению гемодинамики, органной перфузии и коррекции полиорганной дисфункции, повышает результативность последующей длительной МПК [27, 28]. С этой целью у детей применяются различные методы краткосрочной МПК, выбор которых определяется характером и выраженностью расстройств центральной гемодинамики, а также антропометрическими параметрами пациента [29]. ВАЭКМО с центральной или периферической методикой канюляции является одним из наиболее востребованных методов краткосрочной МПК у детей, в том числе предшествующей имплантации ЛЖО [31, 32]. ВАЭКМО обеспечивает не только гемодинамическую, но и респираторную поддержку при наличии сопутствующих расстройств газообменной функции легких, развившихся вследствие индуцированного кардиогенным шоком повреждения легких [27]. Применение ВАЭКМО как ведущего метода экстракорпоральной поддержки жизни (extracorporeal life support – ELS) при жизнеугрожающих расстройствах гемодинамики позволило реализовать концепцию преемственности МПК (bridge-to-bridge) или выбора оптимального метода лечения сердечной недостаточности (bridge-to-decision) [33]. Для более длительной предимплантационной МПК (до месяца и более) применяют моно- или бивентрикулярный обход с центральной канюляцией, осуществляемый перфузионной системой CentriMag на основе магнитной левитации [34].

Острое ишемическое повреждение, приводящее к развитию почечной (шоковая почка) и печеночной (шоковая печень) дисфункции, является строгим предиктором летальности пациентов после имплантации ЛЖО [35]. Имплантация ЛЖО нецелесообразна у пациентов с выраженной гипербилирубинемией, если она обусловлена необратимым ишемическим повреждением эпителия желчевыводящих путей и шок-индуцированным вторичным склерозирующим холангитом. С острым ишемическим повреждением почек связывают высокую частоту применения (до 45,5%) заместительной почечной терапии (ЗПТ) в раннем периоде после имплантации ЛЖО у пациентов с предимплантационной краткосрочной МПК. В нашем исследовании ЗПТ применяли в 3,5 раза чаще после имплантации ЛЖО у детей с предимплантационной ВАЭКМО, чем у пациентов без предимплантационной МПК (50% против 14,3%). ВАЭКМО перед имплантацией ЛЖО у пациентов с

критическими расстройствами гемодинамики рассматривается в качестве меры профилактики развития хронической почечной недостаточности в постимплантационном периоде [36].

Как в проведенном нами исследовании, так и в работах других авторов применение ВАЭКМО до имплантации ЛЖО способствовало улучшению системной гемодинамики (повышение АДср., снижение ЦВД) и органной функции, что проявлялось уменьшением общего билирубина, креатинина крови и трансаминаз (АЛТ, АСТ) к моменту имплантации ЛЖО [21]. Продолжительность доимплантационного применения ВАЭКМО в нашем исследовании составила 1–16 суток, или $3,7 \pm 4,9$ (1,00 [1,00; 5,00]). В других исследованиях временной интервал между началом краткосрочной МПК и последующей имплантации ЛЖО в среднем составлял 4–7 дней, что объяснялось необходимостью более стойкого регресса полиорганных нарушений [22]. В исследовании D. Schibisky et al. (2017 г.) у 93,3% пациентов с краткосрочной МПК до ЛЖО предимплантационный клинический статус улучшился до уровня INTERMACS III TCS (temporary circulatory support) на фоне применения ВАЭКМО [22]. По мнению J.B. Durinka et al. (2014 г.), краткосрочная МПК перед имплантацией ЛЖО должна продолжаться до момента полной нормализации органной функции, медиана временного интервала которой составляет 12,1 дня [37]. Однако в других исследованиях было показано негативное влияние продолжительного предимплантационного применения ВАЭКМО на результативность имплантации ЛЖО. D. Tsyganenko et al. (2019 г.) установили, что продолжительность применения ВАЭКМО более 7 дней перед имплантационным ЛЖО является независимым фактором летальности пациентов с последующей длительной МПК [38]. Летальность пациентов с имплантированным ЛЖО в 9,4 раза выше (75% против 8%) при длительности предтрансплантационного применения ВАЭКМО более 14 суток по сравнению с пациентами с меньшей продолжительностью краткосрочной МПК [37].

Объемная перегрузка левого желудочка на фоне его прогрессирующей систолической дисфункции является одним из осложнений краткосрочной МПК методом ВАЭКМО перед имплантацией ЛЖО, что может потребовать хирургических методов объемной разгрузки левых отделов сердца. С этой целью выполняют установку дополнительной дренажной канюли через мини-тораотомический доступ или чрескожную септостомию [39]. В последнем случае дефект межпредсердной перегородки после имплантации ЛЖО устраняют чрескожной установкой внутрисердечного окклюдера.

Частота развития полиорганных (почечная и/или печеночная дисфункция), геморрагических и ин-

фекционных осложнений (лейкоцитоз, пневмония, бактериемия) после имплантации ЛЖО больше у пациентов с предимплантационным применением ВАЭКМО, что связано не только с особенностями данного метода краткосрочной МПК, но и более выраженными предоперационными нарушениями гемодинамики, гемостаза и органной функции [39]. Снижение уровней гемоглобина и тромбоцитов на фоне ВАЭКМО повышает риск геморрагических осложнений и способствует большей кровопотере при последующей имплантации ЛЖО [39]. Как наше, так и других авторов исследования продемонстрировали большие интраоперационную кровопотерю, частоту рестернотомии и объем трансфузионной терапии у пациентов с доимплантационным применением ВАЭКМО [5]. Возможно, эти и другие факторы объясняют большую продолжительность послеоперационной ИВЛ и лечения в условиях ОРИТ у данной категории пациентов с имплантируемым ЛЖО.

Имплантация ЛЖО у 6–40% пациентов может сопровождаться развитием острой правожелудочковой дисфункции (ОПЖД). Данное осложнение после имплантации ЛЖО чаще развивается у пациентов с предимплантационным кардиогенным шоком, что связано с несколькими факторами, включая нарушение гемодинамики, высокое ЦВД, кардиотоническую и вазопрессорную медикаментозную поддержку и ИВЛ. При выраженных гемодинамических нарушениях, обусловленных развитием ОПЖД на фоне ОЛЖ, показано применение временного паракорпорального обхода правого желудочка или пролонгирование предимплантационной ВАЭКМО в постимплантационном периоде [22, 36]. Применение ВАЭКМО перед имплантацией ЛЖО способствует профилактике постимплантационной ОПЖД за счет улучшения гемодинамики, снижения повышенного ЦВД и возможности перевода части пациентов с ИВЛ на самостоятельное дыхание. Учитывая повышенный риск ОПЖД у пациентов с уровнем I INTERMACS, рекомендуют продолжить применение ВАЭКМО в течение первых 4 суток после имплантации ЛЖО [36]. В нашем исследовании тяжелая ОПЖД достоверно чаще развилась в группе «ВАЭКМО–ЛЖО», что, возможно, связано с меньшими сроками ее применения перед имплантацией ЛЖО по сравнению с другими исследованиями. Мы считаем, что применение паракорпорального обхода правого желудочка является более эффективным методом МПК при ОПЖД, развившейся после имплантации ЛЖО, по сравнению с ВАЭКМО. Обход правого желудочка создает лучшие гемодинамические условия для адекватной производительности ЛЖО.

При отсутствии восстановления функции правого желудочка, достаточной для нормального функционирования ЛЖО, показано неотложное выполнение трансплантации сердца [42]. Отсроченное начало

применения обхода правого желудочка негативно сказывается на результатах не только имплантации ЛЖО, но и последующей неотложной трансплантации сердца в случае необратимой правожелудочковой дисфункции [43].

Наше исследование не выявило негативного влияния неотложности имплантации ЛЖО и предимплантационного применения ВАЭКМО у детей на непосредственные результаты длительной МПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственный опыт демонстрирует высокую результативность неотложной имплантации левожелудочкового обхода у детей с критическими расстройствами гемодинамики, потребовавшими дооперационного применения краткосрочной механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации. Необходимо учитывать наличие и выраженность полиорганных нарушений как до, так и после имплантации левожелудочкового обхода, а также объем периоперационной кровопотери у данной категории пациентов, что определяет тактику анестезиологического и реанимационного пособия и непосредственные результаты длительной механической поддержки кровообращения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cleveland JD, Kumar SR. Current opinion in pediatric heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021 Jun 1; 26 (3): 290–295. doi: 10.1097/MOT.0000000000000870. PMID: 33938465.
2. Hetzer R, Javier MFDM, Delmo Walter EM. Role of paediatric assist device in bridge to transplant. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018 Jan; 7 (1): 82–98. doi: 10.21037/acs.2018.01.03. PMID: 29492386; PMCID: PMC5827126.
3. O'Connor MJ, Lorts A, Davies RR, Fynn-Thompson F, Joong A, Maeda K et al. Early experience with the HeartMate 3 continuous-flow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jun; 39 (6): 573–579. doi: 10.1016/j.healun.2020.02.007. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32111350.
4. Cabrera AG, Sundareswaran KS, Samayoa AX, Jeewa A, McKenzie ED, Rossano JW et al. Outcomes of pediatric patients supported by the HeartMate II left ventricular assist device in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Nov; 32 (11): 1107–1113. doi: 10.1016/j.healun.2013.07.012. Epub 2013 Aug 31. PMID: 24002006.
5. Cao I, Italiano EG, Bertelli F, Motta R, Castaldi B, Pergola V et al. Intracorporeal LVAD implantation in pediatric patients: A single-center 10 years' experience.

- Artif Organs*. 2024 Apr; 48 (4): 408–417. doi: 10.1111/aor.14716. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38380771.
6. Yang L, Ye L, Fan Y, He W, Zong Q, Zhao W, Lin R. Outcomes following venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in children with refractory cardiogenic disease. *Eur J Pediatr*. 2019 Jun; 178 (6): 783–793. doi: 10.1007/s00431-019-03352-5. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30834480.
 7. Kurihara C, Kawabori M, Sugiura T, Critsinelis AC, Wang S, Cohn WE et al. Bridging to a Long-Term Ventricular Assist Device With Short-Term Mechanical Circulatory Support. *Artif Organs*. 2018 Jun; 42 (6): 589–596. doi: 10.1111/aor.13112. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29473181.
 8. Peer SM, Koehl DA, Cantor RS, Kirklin JK, Sinha P. Effect of preoperative extracorporeal membrane oxygenation therapy on postventricular assist device outcomes: an analysis of the STS Pedimacs database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Nov 3; 62 (6): ezac485. doi: 10.1093/ejcts/ezac485. PMID: 36227147.
 9. Lamba HK, Kim M, Santiago A, Hudson S, Civitello AB, Nair AP et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in INTERMACS-1 patients. *J Artif Organs*. 2022 Mar; 25 (1): 16–23. doi: 10.1007/s10047-021-01275-3. Epub 2021 May 13. PMID: 33982206.
 10. Понцов ВН, Спирина ЕА, Рябцев ДВ, Солодовникова АК, Епремян АС. Опыт применения чрескожного обхода правого желудочка в раннем периоде после имплантации системы левожелудочкового обхода (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (1): 77–89. Poptsov VN, Spirina EA, Ryabtsev DV, Solodovnikova AK, Epremian AS. Experience with percutaneous right ventricular support in the early post-left ventricular assist device implantation period (clinical case report and literature reviews). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 77–89. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-77-89>.
 11. Jefferson HL, Kent WDT, MacQueen KT, Miller RJH, Holloway DD, Fatehi Hassanabad A. Left ventricular assist devices: A comprehensive review of major clinical trials, devices, and future directions. *J Card Surg*. 2021 Apr; 36 (4): 1480–1491. doi: 10.1111/jocs.15341. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33476443.
 12. Griffiths ER, Profsky MP, Mokshagundam D, Boucek K, Amdani S, Davies RR et al. Pedimacs Investigators. Eighth Annual Society of Thoracic Surgeons Pedimacs Report. *Ann Thorac Surg*. 2025 Mar; 119 (3): 513–522. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.12.020. Epub 2025 Jan 14. PMID: 39818264.
 13. Peng DM, Davies RR, Simpson KE, Shugh SB, Morales DLS, Jacobs JP et al. Pedimacs Investigators. Seventh Annual Society of Thoracic Surgeons Pedimacs Report. *Ann Thorac Surg*. 2024 Apr; 117 (4): 690–703. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.11.035. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38123046.
 14. Nassar MS, Hasan A, Chila T, Schueler S, Pergolizzi C, Reinhardt Z et al. Comparison of paracorporeal and continuous flow ventricular assist devices in children: preliminary results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Apr 1; 51 (4): 709–714. doi: 10.1093/ejcts/ezx006. PMID: 28329112.
 15. Schweiger M, Hussein H, de By TMMH, Zimpfer D, Sliwka J, Davies B et al. Use of Intracorporeal Durable LVAD Support in Children Using HVAD or HeartMate 3-A EUROMACS Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Aug 17; 10 (8): 351. doi: 10.3390/jcdd10080351. PMID: 37623364; PMCID: PMC10455245.
 16. Frigerio M. Left Ventricular Assist Device: Indication, Timing, and Management. *Heart Fail Clin*. 2021 Oct; 17 (4): 619–634. doi: 10.1016/j.hfc.2021.05.007. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34511210.
 17. Zubarevich A, Zhigalov K, Szczechowicz M, Arjomandi Rad A, Vardanyan R, Torabi S et al. Rescue extracorporeal life support as a bridge to durable left ventricular assist device. *Int J Artif Organs*. 2022 Apr; 45 (4): 371–378. doi: 10.1177/03913988211053874. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34674570; PMCID: PMC8921882.
 18. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK 3rd, Copeland H, Takeda K et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg*. 2021 Mar; 111 (3): 778–792. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.038. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465365.
 19. Piffard M, Nubret-Le Coniat K, Simon O, Leuillet S, Rémy A, Barandon L, Ouattara A. Independent risk factors for ICU mortality after left ventricular assist device implantation. *Artif Organs*. 2020 Feb; 44 (2): 153–161. doi: 10.1111/aor.13540. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31318978.
 20. Demirozu ZT, Hernandez R, Mallidi HR, Singh SK, Radovancevic R, Segura AM et al. HeartMate II left ventricular assist device implantation in patients with advanced hepatic dysfunction. *J Card Surg*. 2014 May; 29 (3): 419–423. doi: 10.1111/jocs.12318. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24641429.
 21. Han JJ, Chung J, Chen CW, Gaffey AC, Sotolongo A, Justice C et al. Different Clinical Course and Complications in Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support 1 (INTERMACS) Patients Managed With or Without Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2018 May/June; 64 (3): 318–322. doi: 10.1097/MAT.0000000000000674. PMID: 28938306.
 22. Schibilsky D, Haller C, Lange B, Schibilsky B, Haeberle H, Seizer P et al. Extracorporeal life support prior to left ventricular assist device implantation leads to improvement of the patients INTERMACS levels and outcome. *PLoS One*. 2017 Mar 30; 12 (3): e0174262. doi: 10.1371/journal.pone.0174262.
 23. Fu HY, Chou HW, Lai CH, Tsao CI, Lu CW, Lin MT et al. Outcomes of pediatric patients supported with ventricular assist devices single center experience. *J Formos Med Assoc*. 2023 Feb; 122 (2): 172–181. doi: 10.1016/j.jfma.2022.09.008. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36192294.
 24. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Paganini FD, Miller MA et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Feb; 32 (2): 141–156. doi: 10.1016/j.healun.2012.12.004. Erratum in: *J Heart Lung Transplant*.

- 2015 Oct; 34 (10): 1356. Timothy Baldwin, J [corrected to Baldwin, JT]. PMID: 23352390.
25. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, Young JB. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep; 144 (3): 584–603; discussion 597–598. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.044. Epub 2012 Jul 15. PMID: 22795459; PMCID: PMC3443856.
26. Boyle AJ, Ascheim DD, Russo MJ, Kormos RL, John R, Naka Y et al. Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Apr; 30 (4): 402–407. doi: 10.1016/j.healun.2010.10.016. Epub 2010 Dec 18. PMID: 21168346.
27. Bermudez CA, Rocha RV, Toyoda Y, Zaldonis D, Sappington PL, Mulukutla S et al. Extracorporeal membrane oxygenation for advanced refractory shock in acute and chronic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2011 Dec; 92 (6): 2125–2131. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.07.029. Epub 2011 Oct 7. PMID: 21982150.
28. Shah P, Pagani FD, Desai SS, Rongione AJ, Maltais S, Haglund NA et al. Mechanical Circulatory Support Research Network. Outcomes of Patients Receiving Temporary Circulatory Support Before Durable Ventricular Assist Device. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jan; 103 (1): 106–112. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.002. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27577033.
29. Moisă ŞM, Burlacu A, Brinza C, Cintează E, Butnariu LI, Ţarcă E et al. An Up-to-Date Literature Review on Ventricular Assist Devices Experience in Pediatric Hearts. *Life (Basel).* 2022 Nov 30; 12 (12): 2001. doi: 10.3390/life12122001. PMID: 36556366; PMCID: PMC9788166.
30. Shugh SB, Riggs KW, Morales DLS. Mechanical circulatory support in children: past, present and future. *Transl Pediatr.* 2019 Oct; 8 (4): 269–277. doi: 10.21037/tp.2019.07.14. PMID: 31728319; PMCID: PMC6825962.
31. Abreu S, Brandão C, Trigo C, Rodrigues R, Pinto F, Fragata J. Mechanical circulatory support in children: Strategies, challenges and future directions. *Rev Port Cardiol.* 2022 May; 41 (5): 371–378. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2021.03.011. Epub 2022 Mar 16. PMID: 36062636.
32. Kozik D, Alsoufi B. Pediatric mechanical circulatory support – a review. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023 Jul; 39 (Suppl 1): 80–90. doi: 10.1007/s12055-023-01499-3. Epub 2023 Mar 27. PMID: 37525715; PMCID: PMC10386992.
33. Hoefler D, Ruttman E, Poelzl G, Kilo J, Hoermann C, Margreiter R et al. Outcome evaluation of the bridge-to-bridge concept in patients with cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jul; 82 (1): 28–33. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.056. PMID: 16798182.
34. Mohite PN, Zych B, Popov AF, Sabashnikov A, Sáez DG, Patil NP et al. CentriMag short-term ventricular assist as a bridge to solution in patients with advanced heart failure: use beyond 30 days. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Nov; 44 (5): e310–e315. doi: 10.1093/ejcts/ezt415. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23990618.
35. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, Takayama H, Farr M, Jorde UP et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Jun; 31 (6): 601–610. doi: 10.1016/j.healun.2012.02.027. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22458997; PMCID: PMC3358456.
36. Riebandt J, Haberl T, Mahr S, Laufer G, Rajek A, Steinglechner B et al. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS Level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Sep; 46 (3): 486–492; discussion 492. doi: 10.1093/ejcts/ezu093. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24648428.
37. Durinka JB, Bogar LJ, Hirose H, Brehm C, Koerner MM, Pae WE et al. End-organ recovery is key to success for extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to implantable left ventricular assist device. *ASAIO J.* 2014 Mar-Apr; 60 (2): 189–192. doi: 10.1097/MAT.000000000000043. PMID: 24399062.
38. Tsyganenko D, Gromann TW, Schoenrath F, Mueller M, Mulzer J, Starck C et al. Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Apr 1; 55 (4): 773–779. doi: 10.1093/ejcts/ezy351. PMID: 30445489.
39. Sorensen EN, Griffith BP, Feller ED, Kaczorowski DJ. Outcomes with temporary mechanical circulatory support before minimally invasive centrifugal left ventricular assist device. *J Card Surg.* 2020 Jul; 35 (7): 1539–1547. doi: 10.1111/jocs.14655. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32579786.
40. Das BB, Trivedi J, Deshpande SR, Alsoufi B, Slaughter MS. Recent Era Outcomes of Mechanical Circulatory Support in Children With Congenital Heart Disease as a Bridge to Heart Transplantation. *ASAIO J.* 2022 Mar 1; 68 (3): 432–439. doi: 10.1097/MAT.0000000000001468. PMID: 35213887.
41. Simpson KE, Kirklin JK, Cantor RS, Mehegan M, Lamour JM, Guleserian KJ et al. Right heart failure with left ventricular assist device implantation in children: An analysis of the Pedimacs registry database. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Mar; 39 (3): 231–240. doi: 10.1016/j.healun.2019.11.012. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31926747.
42. Bhamra JK, Kormos RL, Toyoda Y, Teuteberg JJ, McCurry KR, Siegenthaler MP. Clinical experience using the Levitronix CentriMag system for temporary right ventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Sep; 28 (9): 971–976. doi: 10.1016/j.healun.2009.04.015. PMID: 19716053.
43. Morgan JA, John R, Lee BJ, Oz MC, Naka Y. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality. *Ann Thorac Surg.* 2004 Mar; 77 (3): 859–863. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.048. PMID: 14992887.

Статья поступила в редакцию 30.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 30.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-87-94

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ ПОЛИПРОПИЛЕНОВОЙ МЕМБРАНЫ ДЛЯ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ

В.К. Богданов¹, Ц. Лян², Ч. Лонг², Д.М. Бондаренко¹, В.А. Еленкин¹, А.П. Кулешов¹,
Н.В. Васильев³, Н.В. Грудинин¹

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

² Hangzhou Cobetter Filtration Equipment Co., Ltd, Ханчжоу, Китайская Народная Республика

³ ООО «Специальная и медицинская техника», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Оценка эффективности газотранспортной функции новых полипропиленовых (ПП) мембран международной компании Cobetter Filtration®, Китай, для процедуры искусственного кровообращения и сравнение результатов с оригинальной мембраной 3M®, США, с использованием экстракорпорального гидродинамического стенда и испытаний *in vivo*. **Материалы и методы.** Для испытаний на лабораторном стенде и на животной модели было организовано 3 группы: 1 – экспериментальная – ПП-мембрана 380/280 (n = 3), 2 – экспериментальная – ПП-мембрана 300/200 (n = 3), 3 – контрольная – оригинальная ПП-мембрана 3M® (n = 3). Из 18 оксигенаторов 12 – опытные с исследуемой мембраной Cobetter Filtration®, 6 – оригинальные оксигенаторы с мембраной 3M®. В исследовании основным регистрируемым показателем был индекс оксигенации, который отражал газотранспортную функцию мембранных оксигенаторов. **Результаты.** Во время стендовых испытаний динамика индекса оксигенации мембраны ПП 300/200 от 509 ± 27 в начальной точке и 422 ± 31 спустя 240 минут испытаний достоверно не отличалась от показателей мембраны ПП 380/280, где ИО составил 487 ± 15 в начале и 385 ± 20 в конечной точке, а $p > 0,05$. При этом показатели ИО при испытании серии оксигенаторов с оригинальной мембраной 3M® были значительно выше – от 713 ± 46 в начальной точке и 612 ± 39 в точке 240 минут. При испытаниях на животных исходные значения ИО в контрольной группе 3M® превышали пороговое значение ИО 300 и составляли 439 ± 13, а показатели респираторного индекса в группах 1 и 2 в идентичной точке были ниже – 392 ± 27 и 411 ± 8 соответственно, при $p < 0,05$, уже к 60 минутам показатели ИО во всех группах были практически одинаковы, что отображается коэффициентом $p = 1$. В исходе 5 часов наблюдения в остром эксперименте показатели ИО в группе ПП 380/280 составляли 325 ± 29, в группе ПП 300/200 – 355 ± 33, а различия между экспериментальными группами были статистически не значимы ($p > 0,05$). **Заключение.** Сопоставимая эффективность опытных мембран в сравнении с оригинальными продуктами открывает новые перспективы повышения безопасности и биосовместимости экстракорпоральных методов вспомогательного кровообращения для пациентов.

Ключевые слова: трансплантология, перфузиология, искусственное кровообращение, мембранная оксигенация, полипропиленовая мембрана.

Для корреспонденции: Богданов Владимир Константинович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

Corresponding author: Vladimir Bogdanov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NOVEL POLYPROPYLENE MEMBRANES FOR EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

V.K. Bogdanov¹, Ts. Liang², Ch. Long², D.M. Bondarenko¹, V.A. Elenkin¹, A.P. Kuleshov¹, N.V. Vasiliev³, N.V. Grudin¹

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

² Hangzhou Cobetter Filtration Equipment Co., Ltd, Hangzhou, People's Republic of China

³ Spetsmedtehnika, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to assess the gas transport performance of new polypropylene (PP) membranes manufactured by Cobetter Filtration® (China) for use in extracorporeal circulation, and to compare their efficacy with the original 3M® PP membrane (USA) using both an extracorporeal hydrodynamic test bench and *in vivo* animal experiments. **Materials and methods.** Three experimental groups were established for bench and animal testing: a) Experimental – PP membrane 380/280 (n = 3); b) Experimental – PP membrane 300/200 (n = 3); c) Control – original 3M® PP membrane (n = 3). A total of 18 oxygenators were evaluated, including 12 experimental oxygenators with the Cobetter Filtration® membranes and 6 control oxygenators with 3M® membranes. The primary outcome was the oxygenation index (OI), reflecting the gas transport function of the membrane oxygenators. **Results.** During bench testing, the OI of the PP 300/200 membrane decreased from 509 ± 27 at baseline to 422 ± 31 after 240 minutes, showing no significant difference compared with the PP 380/280 membrane, which decreased from 487 ± 15 to 385 ± 20 (p > 0.05). In contrast, oxygenators with the original 3M® membrane exhibited significantly higher OI values, declining from 713 ± 46 to 612 ± 39 over the same period. In animal experiments, the initial OI in the 3M® control group exceeded the threshold of 300, measuring 439 ± 13, whereas the experimental groups recorded lower values: 392 ± 27 (PP 380/280) and 411 ± 8 (PP 300/200), with p < 0.05. By 60 minutes, OI values were similar across all groups (p = 1). At the end of the 5-hour acute observation, OI values were 325 ± 29 (PP 380/280) and 355 ± 33 (PP 300/200), with no statistically significant difference between the experimental groups (p > 0.05). **Conclusion.** The experimental PP membranes demonstrated comparable effectiveness to the original 3M® products, suggesting their potential for enhancing the safety and biocompatibility of extracorporeal circulation procedures.

Keywords: transplantology, perfusion physiology, artificial circulation, membrane oxygenation, polypropylene membrane.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день мембранная оксигенация является неотъемлемым методом поддержания газообмена при кардиохирургических вмешательствах. Несмотря на долгую эволюцию этой жизнесберегающей технологии, именно полипропиленовые (ПП, PP) мембраны стали предметом пристального исследовательского интереса благодаря своим уникальным свойствам, таким как высокая устойчивость к химическим веществам, относительно низкая стоимость и удовлетворительные прочностные и механические характеристики [1].

Исторически исследовательские группы в области мембранной оксигенации и их труды были направлены на поиск оптимального материала для газообмена и достижения «идеального» соотношения биологической совместимости и атравматизации при контакте с форменными элементами крови человека, что исконно представляло серьезную проблему. Так были разработаны дисковые, экранные, пузырьковые и пленочные мембранные оксигенаторы для экстра-

корпорального газообмена у пациентов кардиохирургического профиля, что совпало с бурным развитием кардиохирургии как перспективной самостоятельной специальности [2–4]. В процессе становления технологии множество материалов, включая целлофан и полиэтилен, использовались в качестве поверхности для газообмена, но именно пузырьковый прямопоточный оксигенатор, разработанный и коммерчески внедренный R.A. DeWalt и C.W. Lillehei в 1955 г., стал жизнеспасительным устройством в кардиохирургии на 25 лет [5]! Закономерно, что на смену пузырьковым оксигенаторам пришли мембранные изделия, а возможно это стало благодаря внедрению микропористых материалов и использованию их уникальных свойств [6]. Так, первым коммерчески доступным микропористым оксигенатором на основе тефлона, отличавшимся от всех ранее используемых материалов выраженной гидрофобностью, стало изделие компании Baxter Travenol™, США, которое обеспечивало полную сепарацию газовой среды и крови пациента, а также выполняло функцию терморегу-

ляции [7–9]. Чуть позднее в клиническую практику был внедрен привычный для современного видения оксигенатор на основе пористой мембраны из полипропилена – Variable Prime Cobe Membrane Lung™ от Cobe Laboratories, США [10, 11]. Именно с этого момента за короткие 5–10 лет произошла тотальная мировая экспансия технологии экстракорпоральной оксигенации крови пациентов на основе полипропиленовой мембраны, что мы наблюдаем и по сей день.

Опыт коммерчески успешных продуктов и результаты международных исследовательских групп демонстрируют, что полипропилен является уникальным материалом с выраженными свойствами биосовместимости, проявляя отсутствие иммунной реакции у пациентов при контакте материала с внутренней средой организма и низкую продукцию провоспалительных цитокинов. Также ПП имеет значительную степень гидрофобности и, препятствуя адгезии форменных элементов крови, тромбообразованию и белков плазмы, позволяет в значительной степени расширить условия использования оксигенаторов с подобным типом мембраны – высокий гематокрит, тромбоцитоз и т. д. Данные свойства крайне необходимы для безопасного и эффективного применения полипропилена в технологии экстракорпоральных методов поддержки кровообращения у пациентов [12].

Немалозначимыми для медицинского применения являются химические свойства полипропилена.

1. Химическая инертность.

Полипропилен имеет высокую химическую инертность, что означает, что он устойчив к воздействию различных химических веществ, включая кислоты и щелочи. Это свойство предотвращает возможные реакции с компонентами крови или другими веществами, которые могут находиться в системе оксигенации.

2. Устойчивость к коррозии.

Полипропилен не подвержен коррозии, что делает его надежным материалом для длительной эксплуатации. Оксигенаторы часто используются в условиях, где наряду с кровью могут находиться другие жидкости, и устойчивость к коррозии является важным критерием.

3. Способность к модификации.

Для улучшения свойств полипропиленовых мембран их поверхность может быть модифицирована. Например, химическая модификация может увеличить гидрофильность мембраны, улучшая ее взаимодействие с кровью и снижая риск тромбообразования. Модификации могут включать добавление функциональных групп или использование покрытия

полимерными или неорганическими материалами.

4. Тепловая стабильность.

Полипропилен имеет хороший диапазон термостойкости, что позволяет использовать его в широком диапазоне температур. Это важно, поскольку протоколы стерилизации обычно требуют обработки при высоких температурах.

5. Пористость.

Мембраны могут быть произведены с контролируемой пористостью, что позволяет оптимизировать их для газообмена. Пористая структура может быть использована для повышения проницаемости кислорода, что способствует улучшению газообмена между кровью и воздушной средой [13, 14].

На сегодняшний день основным производителем мембран и материалов для экстракорпоральной мембранной поддержки кровообращения и оксигенации является компания 3М®, США, фактически представляя монополию в области полимерных изделий. Однако все активнее в мировой промышленности медицинских изделий растет интерес к данной отрасли. Так, значительных технологических результатов добилась компания Cobetter Filtration®, Китайская Народная Республика, непрерывно совершенствуя и модифицируя физические и химические свойства полипропиленовой мембраны. Основными же модифицируемыми характеристиками являются оптимизация показателей пористости структуры, а также способы нанесения покрытий полимерными и неорганическими частицами и их вариабельность.

Цель данного международного исследования: изучение модифицированной полипропиленовой мембраны, оценка ее эффективности и сравнительный анализ газообменной функции с мембраной компании 3М®.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая мембрана двух видов была предоставлена компанией Cobetter Filtration™, а изготовление опытных оксигенаторов проводилось на сертифицированном предприятии при поддержке компании «Специальная и медицинская техника™». Спецификация испытываемых образцов представлена в таблице.

Испытания проводились на базе Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова и состояли из двух этапов – стендовые испытания и проведение исследований на экспериментальной модели крупных животных. Все образцы мембран были отданы на молекулярную и микроскопическую диагностику. На рис. 1 проде-

монстрированы результаты электронной микроскопии ПП-мембраны 300/200.

Также был проведен анализ инфракрасного (ИК) излучения при исследовании мембраны (рис. 2). Результаты этого теста показали полное соответствие качества материала всех мембран данным международных исследований [15].

В качестве животной модели для испытания опытных образцов мембран была выбрана модель барана. Всего было включено в исследование 9 баранов романовской породы массой 30–35 кг, животные были разделены на группы. Все проводимые эксперименты получили одобрение комитета по биологической безопасности и биоэтике. Настоящее исследование проводилось с соблюдением положений Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU. Животных содержали в лабораторных клетках с соблюдением температурного, водно-пищевого и циркадного режимов. Баранов содержали в помещениях с контролируемой температурой (22 ± 2 °C) и влажностью

65%, соблюдался 12-часовой цикл света и темноты, соблюдали пищевой режим, а водный режим был представлен стерилизованной водой согласно физиологическим потребностям животных. В течение 2 недель соблюдались карантинные меры. В рамках исследования было выделено 3 группы: 1-я – экспериментальная – ПП-мембрана 380/280 (n = 3), 2-я – экспериментальная – ПП-мембрана 300/200 (n = 3), 3-я – контрольная – оригинальная ПП-мембрана 3M® (n = 3). Для стендовых испытаний мембран использовались аналогичные по количеству выборки и наименованию группы сравнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первым шагом в экспериментальных испытаниях оксигенаторов являлись тесты на лабораторном стенде. Нами был создан низкообъемный гидродинамический стенд, включавший в себя оригинальный оксигенатор Nipro®, Япония, который насыщал кровь углекислым газом, имитируя выдох, тестируемый оксигенатор с мембраной Cobetter Filtration™ для

Таблица

Основные характеристики опытных полипропиленовых мембран
Main characteristics of experimental polypropylene membranes

Спецификация	ПП-мембрана 380/280	ПП-мембрана 300/200
Толщина стенки (мкм)	50 ± 10	50 ± 10
Наружный диаметр (мкм)	380 ± 20	300 ± 20
Внутренний диаметр (мкм)	280 ± 20	200 ± 20
Прочность на разрыв (сН)	≥150	≥150
Удлинение при разрыве (%)	≥400	≥400
Поток азота (мл/см ² ·мин·бар)	50 ± 30	50 ± 30
Количество капилляров (сар/см)	16,7 ± 1	20,5 ± 1
Угол соотношения (°)	>12	>12

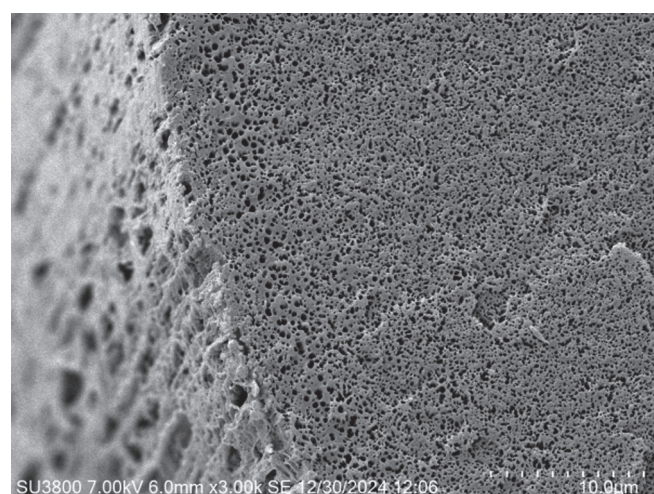


Рис. 1. Электронная микроскопия ПП-мембраны 300/200

Fig. 1. Electron microscopy of PP 300/200 membrane

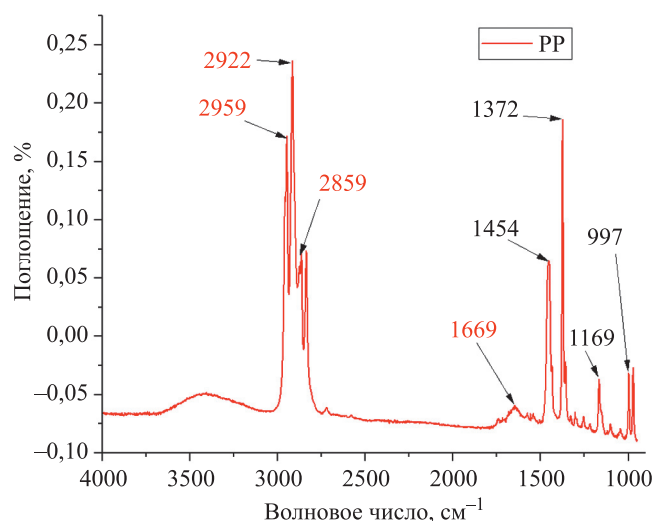


Рис. 2. ИК – Фурье-спектры образца волокон PP

Fig. 2. Fourier transform infrared (FTIR) spectra of a PP fiber sample

групп 1 и 2, оригинальный оксигенатор с мембраной 3M® для группы 3, куда подавался чистый кислород.

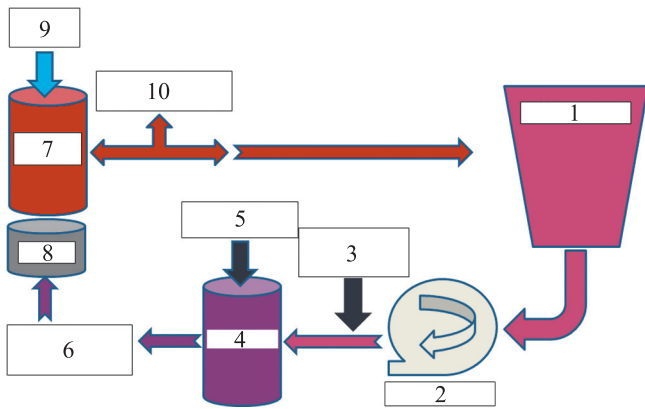


Рис. 3. Схема низкообъемного гидродинамического стенда. 1 – резервуар с донорской цельной кровью; 2 – центробежный насос аппарата ЭКМО; 3 – датчик потока, температуры, пузырьков; 4 – деоксигенатор; 5 – источник деоксигенированной газовой смеси; 6 – датчик давления № 1, порт отбора проб № 1; 7 – тестируемый оксигенатор; 8 – терморегулирующее устройство; 9 – источник кислородной смеси; 10 – датчик давления № 2, порт отбора проб № 2

Fig. 3. Diagram of the low-volume hydrodynamic test bench. 1 – Reservoir with donor whole blood; 2 – Centrifugal pump of the ECMO device; 3 – Flow, temperature, and bubble sensor; 4 – Deoxygenator; 5 – Source of deoxygenated gas mixture; 6 – Pressure sensor #1 and sampling port #1; 7 – Tested oxygenator; 8 – Temperature control device; 9 – Oxygen mixture source; 10 – Pressure sensor #2 and sampling port #2

Перфузионный контур заполнялся цельной донорской кровью, содержащей цитратный антикоагулянт, устройство гидродинамического стенда представлено на рис. 3.

Как показано на схеме выше, в оригинальный оксигенатор подавалась газовая смесь CO₂ 5% и NO₂ 95% в потоке 700 мл/мин. В тестируемый оксигенатор (группа 1 и 2) или в оксигенатор с мембраной 3M® (группа 3) подавался чистый кислород в потоке 1 литр в минуту. Циркуляция крови происходила при температуре 37 °С непрерывно в потоке 1 литр в минуту, во время теста на газотранспортную функцию мембраны – индекс оксигенации (ИО) – на 15 минут скорость увеличивали до 3 литров в минуту. Датчики давления регистрировали давление до исследуемого оксигенатора и после, разница во всех случаях составляла 80 мм рт. ст. Каждый час выполнялось исследование двух порций крови – до оксигенатора (венозная), после оксигенатора (артериальная). Время исследований составляло 240 минут.

После стендовых испытаний мы исследовали оксигенаторы на овцах в трех группах и полностью повторяли методику искусственного кровообращения (ИК, СРВ) при кардиохирургических операциях (рис. 4).

Подключение системы СРВ проводилось идентично клиническому, время испытаний составляло пять часов (300 минут), объемная скорость перфузии зависела от массы животного и площади поверхности тела и варьировала от 2,77 до 2,94 л/мин, а газо-

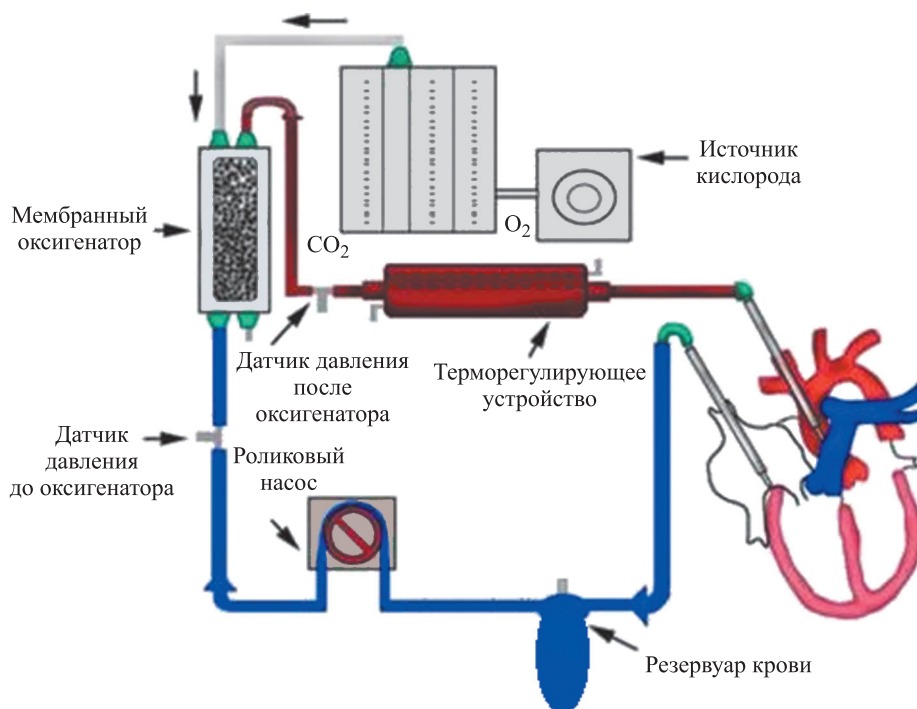


Рис. 4. Схема экстракорпорального контура искусственного кровообращения

Fig. 4. Diagram of the extracorporeal circuit for artificial blood circulation

ток составлял 1 л/мин при FiO₂ 0,5. Все показатели крови поддерживались в физиологических значениях. Фиксировалось давление до и после оксигенатора. В качестве антикоагулянта использовался гепарин, а значения АСТ не превышали 400 секунд. На время проведения СРВ искусственная вентиляция легких прекращалась.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате испытаний на стенде были получены удовлетворительные показатели насыщения крови кислородом при исследовании двух видов новых полипропиленовых мембран в сравнении с оригинальной мембраной 3M®. На рис. 5 изображена динамика изменения концентрации кислорода, которая соответствовала расчетному значению индекса оксигенации, после оксигенаторов с исследуемыми мембранами в сравнении с мембраной 3M® при потоке крови 3 литра в минуту.

Так, выраженной разницы оксигенирующей функции между опытными образцами выявлено не было, поскольку динамика индекса оксигенации мембраны ПП 300/200 от 509 ± 27 в начальной точке и 422 ± 31 спустя 240 минут испытаний достоверно не отличалась от показателей мембраны ПП 380/280, где ИО составил 487 ± 15 в начале и 385 ± 20 в конечной точке, а $p > 0,05$. При этом показатели ИО при испытании серии оксигенаторов с оригинальной мембраной 3M® были значительно выше – от 713 ± 46 в начальной точке и 612 ± 39 в точке 240 минут. Несмотря на среднюю разницу концентрации кислорода в 100 мм рт. ст., где $p < 0,05$, при сравнении исследуемой мембраны с оригинальной 3M®, показатели всех мембран Cobetter Filtration® превышали нормальную физиологическую концентрацию кислорода.

В результате проведения испытаний мембран в трех группах в условиях ИК на крупных животных с равными параметрами перфузии и гомеостаза мы получили данные о газовом составе крови, что отражало эффективность оксигенаторов с мембранами Cobetter Filtration в сравнении с оригинальными оксигенаторами с мембраной 3M®. Так же, как и при стендовых испытаниях, основным показателем при сравнении был индекс оксигенации в артериальной крови, что изображено на рис. 6.

Несмотря на то что исходные значения ИО в контрольной группе 3M® превышали пороговое значения и составляли 439 ± 13, а показатели респираторного индекса в группах 1 и 2 в идентичной точке были ниже – 392 ± 27 и 411 ± 8 соответственно, при $p < 0,05$, уже к 60 минутам показатели ИО во всех группах были практически одинаковы, что отображается коэффициентом $p = 1$. В исходе 5 часов наблюдения

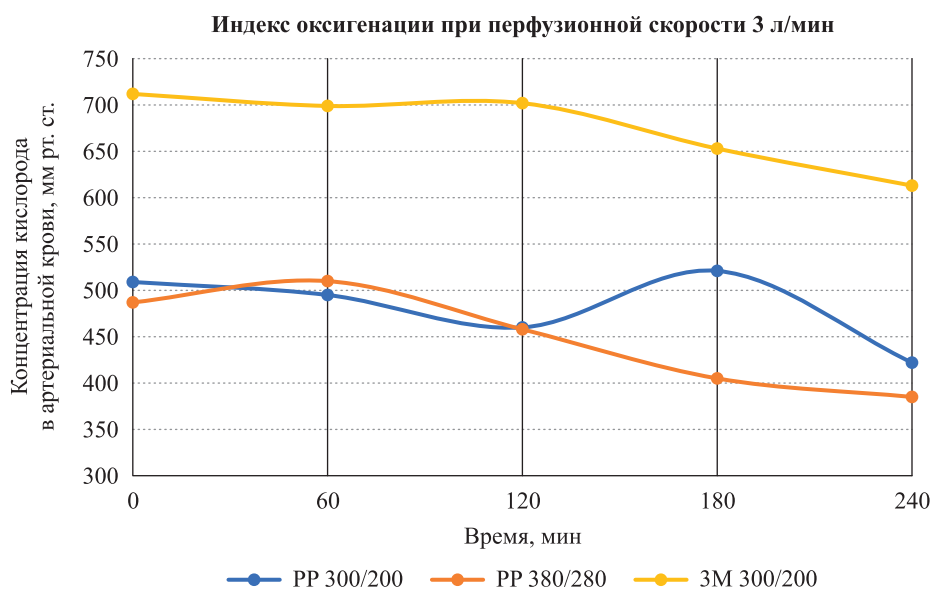


Рис. 5. Динамика изменения индекса оксигенации исследуемых мембран при стендовых испытаниях

Fig. 5. Changes in oxygenation index in the tested membranes in bench tests

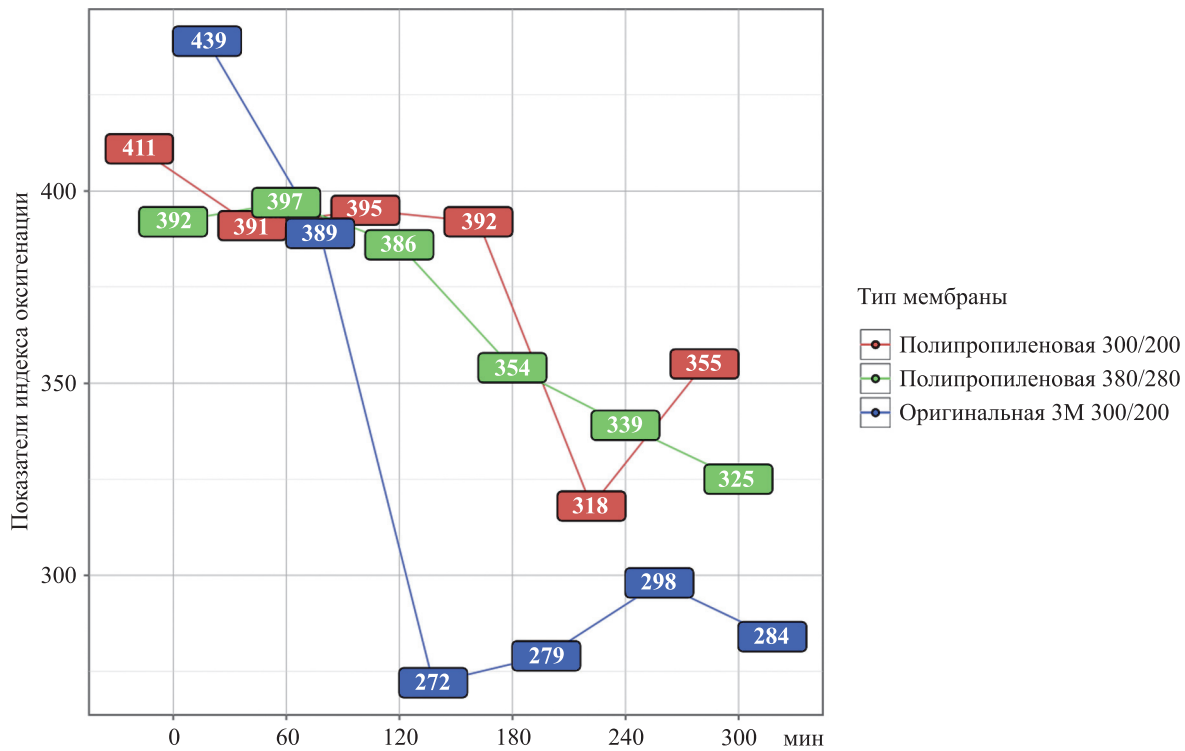


Рис. 6. Динамика изменения индекса оксигенации исследуемых мембран на животной модели

Fig. 6. Changes in oxygenation index in the tested membranes in the animal model

в остром эксперименте показатели ИО в группе ПП 380/280 составляли 325 ± 29 , в группе ПП 300/200 – 355 ± 33 , а различия между экспериментальными группами были статистически не значимы ($p > 0,05$). При этом в контрольной группе испытания мембраны 3М[®] отмечались значительно сниженные показатели ИО спустя 300 минут наблюдения, которые соответствовали значениям 284 ± 18 , а различия в сравнении с экспериментальными группами были достоверно значимыми ($p = 0$), что являлось признаком снижения оксигенирующей способности оксигенатора с оригинальной мембраной 3М[®].

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами получены результаты, которые говорят о сопоставимой эффективности полипропиленовой мембраны компании Cobetter Filtration[®] в сравнении с полипропиленовой мембраной компании 3М[®]. А в некоторых условиях продукт компании Cobetter Filtration[®] превосходит показатели 3М[®]. Так, в экспериментальных условиях, близких к клинической практике, оксигенаторы с опытными мембранами ПП 300/200 и 380/280 значительно превосходили результаты испытаний оригинальных оксигенаторов с мембраной 3М[®] при оценке индекса оксигенации и уверенно демонстрировали высокие значения ИО на протяжении 5 часов. Данная особенность свидетельствует о том, что при длительном искусственном кровообращении опыт-

ные мембраны имеют преимущество перед оригинальной за счет сохранения эффективного газообмена, низкого пропитывания плазмой крови, а также сниженного тромбообразования в межволоконных пространствах. Данный вывод также демонстрируется степенью элиминации углекислого газа. Если при стендовых испытаниях во всех трех группах были сопоставимые показатели утилизации CO_2 – $8,93 \pm 1,25$ мм рт. ст. при $p > 0,05$, что свидетельствовало об отсутствии достоверной разницы между значениями, то на животной модели на протяжении 5 часов отмечалось снижение степени элиминации углекислоты крови при использовании оксигенатора с мембраной 3М[®] – с $6,74 \pm 0,83$ до $3,29 \pm 0,17$ мм рт. ст., а показатели утилизации при оценке значений опытных оксигенаторов оставались константными на протяжении 300 минут и соответствовали в среднем $7,51 \pm 1,77$ мм рт. ст., а разница в сравнении с оригинальной мембраной была достоверна ($p = 0,039$).

Наряду с показателями газового состава крови проводилась оценка значений давления крови до и после оксигенаторов. Если в контрольной группе трансмембранная разница в начале испытаний на крупных животных соответствовала значениям при стендовых испытаниях 19 ± 6 мм рт. ст., то по истечении 300 минут значения превышали 30 мм рт. ст. В двух опытных группах же трансмембранное давление оставалось постоянным на протяжении 5 часов процедуры искусственного кровообращения на

крупных животных – $22 \pm 4,7$ мм рт. ст., что косвенно свидетельствовало о сниженном межмембранном тромбообразовании в группах мембран Cobetter Filtration®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция экстракорпоральной поддержки кровообращения имеет продолжительную историю, а сами изделия претерпели значительные изменения и модификации, однако сама суть мембранной оксигенации крови – мембрана – с момента внедрения в клиническую практику осталась практически в неизменном виде. На сегодняшний день активно ведутся исследования для увеличения прочностных характеристик и свойств биосовместимости полипропилена, а также разработка наиболее оптимального покрытия. Данное исследование, безусловно, имеет не только научную ценность, но и значительные коммерческие перспективы, поскольку опытным научным путем были получены доказательства о сопоставимой эффективности новых полипропиленовых мембран Cobetter Filtration® в сравнении с оригинальной продукцией компании 3M®, что открывает новые возможности в совершенствовании технологии мембранной оксигенации крови и увеличении безопасности процедуры для пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Melchior RW, Sutton SW, Harris W, Dalton HJ. Evolution of membrane oxygenator technology for utilization during pediatric cardiopulmonary bypass. *Pediatric Health Med Ther.* 2016 Jun 28; 7: 45–56. doi: 10.2147/PHMT.S35070. PMID: 29388637; PMCID: PMC5683297.
2. Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs: an apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg.* 1951 Oct; 134 (4): 709–721. doi: 10.1097/00000658-195113440-00017.
3. Mustard WT, Thomson JA. Clinical experience with the artificial heart-lung preparation. *Can Med Assoc J.* 1957; 76: 265–269.
4. Berne RM, Cross FS, Hirose Y, Jones RD, Kay EB. Evaluation of a rotating disk-type reservoir oxygenator. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956; 93: 210–214. doi: 10.3181/00379727-93-22710.
5. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, Dewall RA, Varco RL. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg.* 1955 Sep; 142 (3): 418–442. doi: 10.1097/00000658-195509000-00010. PMID: 13249340; PMCID: PMC1465089.
6. Hossain MT, Shahid MA, Mahmud N, Habib A, Rana MM, Khan SA, Hossain MD. Research and application of polypropylene: a review. *Discov Nano.* 2024 Jan 2; 19 (1): 2. doi: 10.1186/s11671-023-03952-z. PMID: 38168725; PMCID: PMC10761633.
7. Gunaydin S. Clinical significance of coated extracorporeal circuits: a review of novel technologies. *Perfusion.* 2004; 19 (Suppl 1): S33–S41. doi: 10.1191/0267659104pf1780a.
8. Gunning AJ, Hodgson DC, Burrows P. Travenol plastic-bag oxygenator in open-heart surgery. *Lancet.* 1965 Mar 13; 1 (7385): 584–585. doi: 10.1016/s0140-6736(65)91152-9. PMID: 14250087.
9. Karlson KE, Massimino RM, Cooper GN Jr, Singh AK. Initial clinical experience with a low pressure drop membrane oxygenator for cardiopulmonary bypass in adult patients. *Am J Surg.* 1984 Apr; 147 (4): 447–450. doi: 10.1016/0002-9610(84)90003-5. PMID: 6424487.
10. Vyas A, Bishop MA. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults. 2023 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 35015451.
11. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia.* 2006 Oct; 61 (10): 984–995. doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04781.x. PMID: 16978315.
12. Syed A, Kerdi S, Qamar A. Bioengineering Progress in Lung Assist Devices. *Bioengineering (Basel).* 2021 Jun 28; 8 (7): 89. doi: 10.3390/bioengineering8070089. PMID: 34203316; PMCID: PMC8301204.
13. Fang X, Sun C, Dai P, Xian Z, Su W, Zheng C et al. Capillary Force-Driven Quantitative Plasma Separation Method for Application of Whole Blood Detection Microfluidic Chip. *Micromachines (Basel).* 2024 May 1; 15 (5): 619. doi: 10.3390/mi15050619. PMID: 38793192; PMCID: PMC11122923.
14. Xiao Z, Sun L, Yang Y, Feng Z, Dai S, Yang H et al. High-Performance Passive Plasma Separation on OSTE Pillar Forest. *Biosensors (Basel).* 2021 Sep 25; 11 (10): 355. doi: 10.3390/bios11100355. PMID: 34677311; PMCID: PMC8534190.
15. Zięba-Palus J. The usefulness of infrared spectroscopy in examinations of adhesive tapes for forensic purposes. *Forensic Sci Criminol.* 2017; 2 (2): 1–9. doi: 10.15761/FSC.1000112.

*Статья поступила в редакцию 13.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 13.07.2025*

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-95-102

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПАЦИЕНТУ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ И ВЫСОКОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

В.Ю. Мурyleв^{1, 2}, П.М. Елизаров^{1, 2}, П.А. Дроздов^{2, 3}, Г.А. Куковенко^{1, 2}, М.П. Елизаров^{1, 2}, А.В. Музыченков^{1, 2}, Г.С. Михайлянц³, С.С. Алексеев², А.И. Руднев^{1, 2}, К.Г. Яковлев², Д.О. Голубкин¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. По имеющимся данным литературы, у реципиентов солидных органов прогрессивно увеличивается риск развития асептического некроза и остеоартроза на фоне длительной кортикостероидной и иммуносупрессивной терапии, приблизительно у 5% пациентов после трансплантации развивается асептический некроз головки бедренной кости. «Золотым стандартом» в такой ситуации является тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Однако данный метод лечения сопряжен с высокими инфекционными рисками после операции. **Клинический случай.** В городской центр эндопротезирования костей и суставов ГБУЗ «ММНКЦ имени С.П. Боткина ДЗМ» поступила пациентка на плановую операцию тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, которой 6 лет назад была проведена операция по трансплантации сердца. Другой особенностью этой пациентки был неблагоприятный коморбидный фон с высоким риском возможных осложнений по ASA. **Заключение.** Единственной возможностью улучшения качества жизни у больной являлась артропластика правого тазобедренного сустава в связи с развившимся у больной асептическим некрозом головки бедра, несмотря на высокие интра- и послеоперационные риски.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, эндопротезирование, тазобедренный сустав, остеоартрит, трансплантация, иммуносупрессия.

TOTAL HIP REPLACEMENT IN A HEART TRANSPLANT RECIPIENT WITH MULTIPLE COMORBIDITIES: A CASE REPORT

V.Yu. Murylev^{1, 2}, P.M. Elizarov^{1, 2}, P.A. Drozdov^{2, 3}, G.A. Kukovenko^{1, 2}, M.P. Elizarov^{1, 2}, A.V. Muzychenkov^{1, 2}, G.S. Michailyants³, S.S. Alekseev², A.I. Rudnev^{1, 2}, K.G. Yakovlev², D.O. Golubkin¹

¹ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

² Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Background. According to available literature, recipients of solid organ transplants have a progressively increased risk of developing aseptic necrosis and osteoarthritis due to long-term corticosteroid and immunosuppressive therapy. Approximately 5% of transplant recipients develop femoral head avascular necrosis (FHAN). In such

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

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

cases, the gold standard of treatment is total hip replacement (THR). However, this approach carries a high risk of postoperative infectious complications. **Clinical case.** A patient was admitted in Moscow at the City Center for Bone and Joint Endoprosthetics, Botkin Hospital for a planned THR. Six years earlier, she had undergone a heart transplant. Her clinical profile was further complicated by multiple comorbidities, placing her in a high-risk category for perioperative complications according to the ASA classification. **Conclusion.** Despite the high intraoperative and postoperative risks, THR was the only viable option to improve the patient's quality of life, given the progression of FHAN.

Keywords: femoral head avascular necrosis, endoprosthetics, hip joint, osteoarthritis, organ transplantation, immunosuppression.

ВВЕДЕНИЕ

По данным International Society for Heart and Lung transplantation 26th official report, в мире выполнено на сегодняшний момент времени более 85 000 трансплантаций сердца [1]. Пожизненная иммуносупрессия у этих пациентов может подвергнуть их повышенному риску послеоперационных осложнений.

К сожалению, примерно у 20% больных, получивших трансплантацию сердца, развиваются ортопедические осложнения, и наиболее частым из них является асептический некроз головки бедренной кости (АНГБ) [2]. По литературным данным, встречаемость АНГБ у больных с пересаженным сердцем составляет от 3% до 9% [3–5]. По данным G.R. Leonard et al., средний срок до операции по эндопротезированию сустава, прошедший с момента трансплантации сердца, составляет 7 лет, при этом пациенты с АНГБ получают эндопротез в более ранние сроки [6]. Имеются публикации, указывающие, что АНГБ может быть связан с длительным применением высоких доз иммуносупрессоров [3, 5, 7–9]. «Золотым стандартом» в такой ситуации является тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС). Проведенные ранее исследования доказывают, что у реципиентов солидных органов, перенесших операцию по эндопротезированию тазобедренного сустава, купируется болевой синдром, улучшается функциональный результат, повышается качество жизни [8].

В нашей работе представлен клинический случай успешного протезирования и динамического наблюдения в течение 4 лет пациентки, которой была выполнена трансплантация сердца в 2017 году. Особенностью этой пациентки был неблагоприятный коморбидный фон, увеличивающий анестезиологический риск по классификации ASA.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная В., 1946 года рождения, много лет страдала гипертонической болезнью с максимальными цифрами повышения артериального давления до 200/100 мм рт. ст., однако в течение последних нескольких лет отмечает склонность к гипотонии. Вес 95 кг, рост 179 см, индекс массы тела – 29,6 кг/м². Считает себя больной с 1994 г., когда впервые появи-

лась одышка при физической нагрузке. При электрокардиографическом обследовании регистрировалась частая желудочковая экстрасистолия. В 2008 г. впервые был поставлен диагноз «дилатационная кардиомиопатия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолии». В 2012 г. выявлены признаки внутри- и межжелудочковой диссинхронии, имплантирован бивентрикулярный дефибриллятор (CRT-D). В марте 2013 г. выявлено нарушение предсердной стимуляции, в связи с чем была проведена операция по имплантации предсердного электрода. В течение последующих лет неоднократно проходила стационарное лечение по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Была поставлена в лист ожидания, и в 2017 году в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнена трансплантация сердца. Послеоперационный период проходил без осложнений.

Через несколько месяцев после трансплантации у пациентки возник постепенно нарастающий болевой синдром в правом тазобедренном суставе, усилилась хромота. Боли приняли постоянный изматывающий характер, поэтому пациентка перешла на ходьбу с дополнительной опорой. Появились боли в поясничном отделе позвоночника как следствие перекоса таза в связи с формирующейся сгибательно-приводящей контрактурой правого тазобедренного сустава. В амбулаторных условиях была выполнена МРТ (рис. 1). Как случайная рентгенологическая находка выявлен асептический некроз головки бедренной кости.

По данным физикального осмотра: пациентка передвигалась с тростью в левой руке, имелась выраженная хромота на правую нижнюю конечность, стойкая наружная ротация правого бедра на 10 градусов, резкое снижение опорности правой ноги. Движения в правом тазобедренном суставе ограничены и вызывают выраженный болевой синдром.

По данным рентгенографии: тазовое кольцо асимметрично. Суставная щель правого тазобедренного сустава неравномерно сужена с уплотнением субхондральной поверхности. Головка правой бедренной кости грибовидно деформирована с перестройкой костной структуры в виде просветлений,

чередующихся с участками уплотнения. В наружных отделах – кистовидное просветление с частичным разрушением наружной стенки. Головка бедра в положении наружно-переднего подвывиха. Отмечаются массивные краевые остеофиты (рис. 2).

На момент обращения в центр эндопротезирования пациентка получала иммуносупрессивную терапию – такролимус 1,5 мг два раза в день и микофеноловую кислоту 360 мг два раза в день. Кроме трансплантации сердца больная перенесла тромбоз глубоких вен нижних конечностей с развитием посттромбофлебитической болезни нижних конечностей. Также из сопутствующих заболеваний у пациентки имелись полиостеоартроз, узелковая форма, эрозивный вариант, вторичная подагра, вторичный гиперпаратиреоз, гипотиреоз, медикаментозно компенсированный, ИБС, атеросклероз

артерий трансплантированного сердца, хроническая сердечная недостаточность, 2А ст., ФК 2 (по NYHA). Соответственно, анестезиологический риск по ASA был очень высокий.

Однако в данном случае эндопротезирование было возможностью для пациентки избавиться от изматывающего, снижающего качество жизни болевого синдрома, могло обеспечить опорность правой ноги и восстановить амплитуду движений в суставе. В международной практике были опубликованы случаи успешного оперативного лечения АНГБ у пациентов с трансплантированными органами, поэтому, несмотря на высокие периоперационные риски, связанные с неблагоприятным коморбидным фоном и постоянным приемом иммуносупрессивной терапии, было принято решение о выполнении оперативного вмешательства.

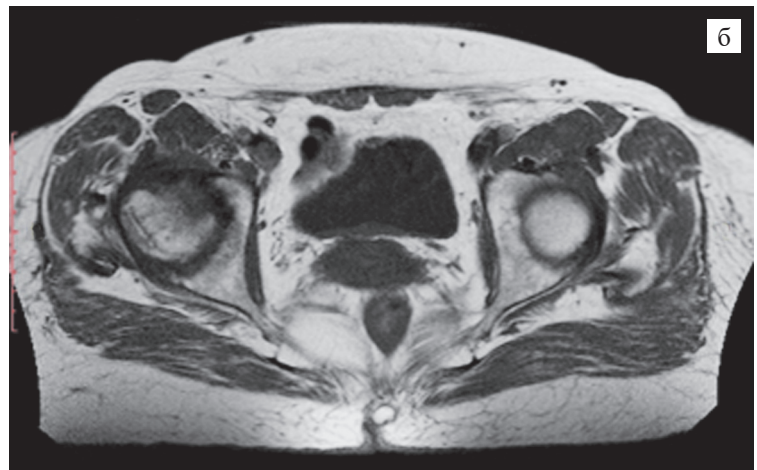


Рис. 1. МРТ правого тазобедренного сустава; участок АНГБ: а – во фронтальной проекции; б – в аксиальной проекции

Fig. 1. MRI of the right hip joint showing the FHAN area: а – frontal projection; б – axial projection



Рис. 2. Предоперационная рентгенограмма в прямой проекции; АНГБ справа, коксартроз III ст.: а – общий снимок; б – снимок правого тазобедренного сустава

Fig. 2. Preoperative X-ray in anteroposterior projection demonstrating FHAN on the right and grade III coxarthrosis: а – general pelvic view; б – image of the right hip joint

Технически тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) у среднестатистического больного не отличается от больного с трансплантированным сердцем. Данной пациентке без технических сложностей был имплантирован эндопротез бесцементной фиксации (рис. 3).

В послеоперационном периоде был назначен курс антибиотикотерапии – меропенем 1 г раз в сутки, линезолид 2 мг/мл – 300 мл, антикоагулянт – энксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл подкожно 1 раз в сутки на следующие сутки после операции.

Перед нами также стояла задача минимизации интраоперационной кровопотери, которая могла привести к тяжелым осложнениям у пациента с трансплантированным сердцем. Также важен контроль возможной ишемии миокарда, поскольку в связи с денервацией чувствительности могут отсутствовать классические ангиальные проявления. Дооперационные показатели гемоглобина составили 121 г/л. Интраоперационная кровопотеря составила 350 мл, в первые сутки после операции кровопотеря – 480 мл. Показатели гемоглобина снизились до 83 г/л. Несмотря на проводимую комплексную консервативную терапию, трансфузию (985 мл) эритроцитарной массы, трансфузию (850 мл) свежезамороженной плазмы, трансфузию альбумина (10% – 300 мл) и повышение гемоглобина до 105 г/л, на 3-и сутки после операции эндопротезирования общее состояние пациентки ухудшилось. Сохранялся отек области послеоперационного шва. Для выявления возможных жидкостных образований было выполнено УЗИ. На глубине 7–8 см обнаружено межтканевое гипозоногенное образование объемом до 18 мл – гематома мягких тканей. К вечеру при контрольном УЗИ по задней поверхности правого тазо-

бедренного сустава выявлена гематома объемом до 350 мл. Выполнена компьютерная томография (КТ) правого бедра с внутривенным контрастированием. В толще правого бедра, по задней поверхности, было обнаружено ограниченное жидкостное скопление объемом до 200 мл, мягкие ткани отечны. Клинических и лабораторных признаков продолжающегося кровотечения не было. Также имелась тенденция к гипокоагуляции, поэтому назначенный по протоколу курс антикоагулянтной терапии был отменен.

При повторной КТ правого бедра с контрастированием – жидкостное скопление в толще мышцы оперированного бедра без динамики, признаков экстравазации не было выявлено. Через 2 дня под контролем УЗИ была выполнена диагностическая пункция жидкостного образования. Удалено до 27 мл гематомы в виде сгустков крови темного цвета. По лабораторным показателям коагулограммы – умеренная гипокоагуляция по тромбоцитарному звену, гемоглобин – 99 г/л, от назначения антикоагулянтов было решено воздержаться. Течение раневого процесса без особенностей. Еще через 3 дня по данным УЗИ выявлены 2 организовавшиеся гематомы мягких тканей объемом 152 и 38 мл. Через 5 дней динамика положительная – за сутки перед снятием швов по УЗИ – две организовавшиеся гематомы объемом 35 и 15 мл.

Активизация пациентки не отличалась от протокола активизации типичного пациента с выполненной аналогичной артропластикой. На следующий день после операции пациентка сама садилась, на второй день начала самостоятельно вставать и делать первые шаги. Швы были сняты на 14-е сутки после эндопротезирования, заживление раны первичным натяжением.

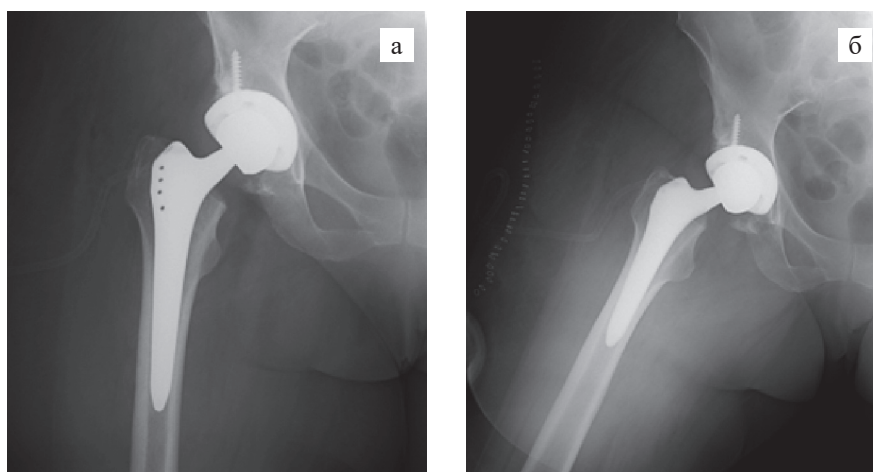


Рис. 3. Рентгенограмма на 1-е сутки после тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава, эндопротез бесцементной фиксации Zimmer–Biomet (чашка IT, ножка Alloclassic): а – снимок тазобедренного сустава в среднем положении; б – снимок тазобедренного сустава в положении отведения

Fig. 3. X-ray on the first postoperative day following total hip arthroplasty of the right hip using a Zimmer–Biomet cementless endoprosthesis (IT cup, Alloclassic stem): а – hip joint in neutral position; б – hip joint in abduction position

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки функции тазобедренного сустава до и после ТЭТС использовалась опросная анкета Harris Hip Score (HHS). При этом сумма баллов, равная 90–100, соответствовала отличному результату, 80–89 – хорошему, 70–79 – удовлетворительному, а менее 70 – неудовлетворительному [10]. При анкетировании перед операцией HHS составлял 43,8 балла. Мы проследили динамику функции оперированного тазобедренного сустава на протяжении 4 лет после операции. Пациентка регулярно осматривалась на сроках 3, 6, 12, 24 месяца и далее ежегодно с момента операции. Преоперационное и послеоперационное обследование амплитуды движений оперированного тазобедренного сустава в динамике представлено в таблице.

Если в течение первых двух лет амплитуда движений в оперированном суставе прогрессивно увеличилась, то на протяжении последних 2 лет (общий срок наблюдения составил 4 года) показатели оставались в прежнем оценочном диапазоне. Несмотря на то что к концу 6 месяцев после операции у больной оценка по HHS была ниже 70, пациентка была удовлетворена результатом хирургического лечения за счет купирования болевого синдрома и восстановления опороспособности конечности. Через год после ТЭТС HHS увеличился до 82 баллов, а показатели амплитуды движений в суставе возросли. Через 2 года HSS увеличился до 84 баллов. Мы отмечали, что полноценную реабилитацию пациентки на сроках до 4 месяцев несколько ограничивал болевой синдром в противоположном суставе, где также выявлен коксартроз на фоне АНГБ. Далее наступила разгрузка этого сустава за счет оперированной ноги, и боли в нем уменьшились.

Следует отметить, что в нашем наблюдении мы следовали единому послеоперационному протоколу, такому же, как у пациентов без трансплантации сердца. Оценка рентгенограмм выполнялась как до, так и после оперативного лечения. После операции она проводилась с целью подтверждения правильности имплантации эндопротеза, его стабильной установки, возможной мальпозиции, а на отдаленных

сроках интересовала остеоинтеграция компонентов, возможный остеолитиз, износ полиэтилена, возможная гетеротопическая оссификация вокруг. На более поздних сроках – для оценки положения имплантата и его стабильности (рис. 4, 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, в международной литературе не так много публикаций, посвященных эндопротезированию тазобедренного сустава у пациентов с трансплантированным сердцем. Но по имеющимся данным литературы, у реципиентов солидных органов прогрессивно увеличивается риск развития асептического некроза и остеоартроза на фоне длительной кортикостероидной и иммуносупрессивной терапии, приблизительно у 5% пациентов после трансплантации развивается АНГБ [5, 11–12].

В исследовании С.Ж. Wu et al. в 2022 году опубликованы данные о выполнении 119 операций по замене тазобедренного сустава в течение 20 лет, в 54,6% случаев показанием к ТЭТС являлся АНГБ, в 39,4% – грубые дегенеративные изменения сустава, переломы – в 2,5%, артрит – в 1,7%, болезнь Пертеса – в 0,8% и остеодисплазия – в 0,8% случаев [13]. Исследовательская группа провела сравнительную оценку результатов выполненного эндопротезирования у пациентов с трансплантированными сердцем, почкой, печенью, легкими. В течение 20 лет было выполнено 182 эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Однако пациентов с трансплантированным сердцем была незначительная когорта – всего 10% наблюдений [13]. Пациенты с пересаженным сердцем и почкой были более молодого возраста, нежели с пересаженной печенью и легкими. При этом больные с пересаженным сердцем, легкими или печенью имели больший риск по ASA, чем пациенты с трансплантированной почкой. Максимальный срок динамического наблюдения за пациентами составил 5 лет после эндопротезирования. Выживаемость эндопротезов в исследовании составила 95,6% в течение 1 года и 92,1% через 4 года. Из 182 выполненных артропластик ревизионные вмешательства потребовались у 8 пациентов,

Таблица

Клиническое обследование амплитуды движений в правом тазобедренном суставе
Clinical assessment of the range of motion in the right hip joint

	Сгибание	Разгибание	Отведение	Приведение	Ротация	
					внутренняя	наружная
До операции	120	175	20	5	0	5
3 месяца после операции	100	180	30	5	5	15
6 месяцев после операции	90	180	40	10	10	15
1 год после операции	70	180	40	15	15	15
2, 3, 4 года после операции	70	180	45	15	15	20

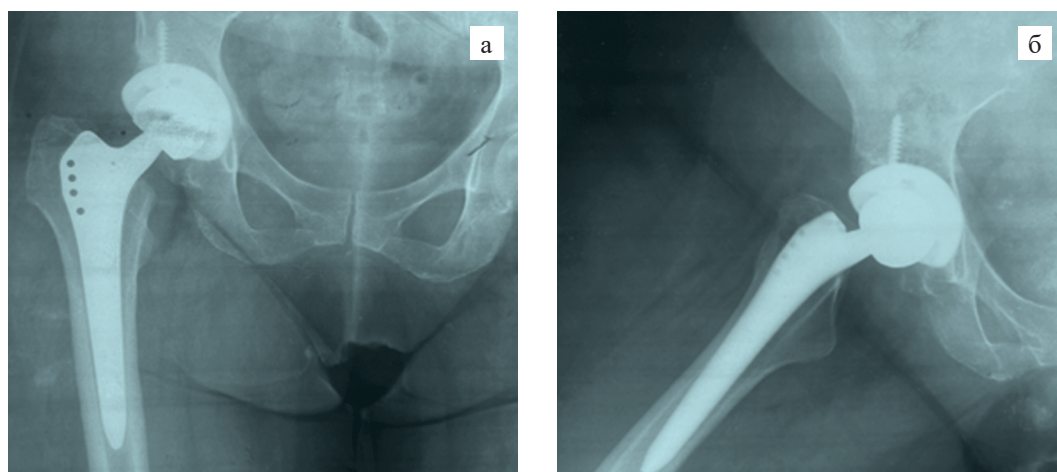


Рис. 4. Рентгенограмма через 6 месяцев после тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава, эндопротез бесцементной фиксации Zimmer–Biomet (чашка IT, ножка Alloclassic): а – снимок тазобедренного сустава в среднем положении; б – снимок тазобедренного сустава в положении отведения

Fig. 4. X-ray six months after total hip arthroplasty of the right hip (Zimmer–Biomet cementless endoprosthesis, IT cup, Alloclassic stem): а – hip joint in neutral position; б – hip joint in abduction position

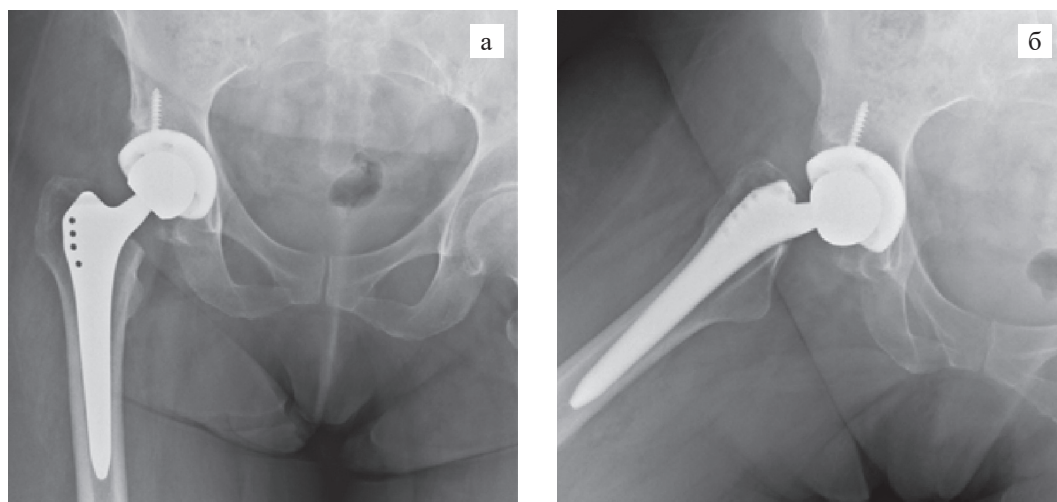


Рис. 5. Рентгенограмма через 4 года после тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава; правильное и стабильное положение эндопротеза; остеоинтеграция: а – снимок тазобедренного сустава в среднем положении; б – снимок тазобедренного сустава в положении отведения

Fig. 5. X-ray four years after total hip arthroplasty of the right hip showing a correct and stable position of the endoprosthesis with evidence of osteointegration: а – hip joint in neutral position; б – hip joint in abduction position

при этом лишь 1 пациент был с трансплантированным сердцем. В исследовании Chalmers et al. [14] 2-летняя выживаемость имплантата составила 95%, а 5-летняя – 94% без значимых различий в зависимости от типа имплантата. Более того, авторами не было выявлено статистически значимой зависимости выживаемости имплантата от типа трансплантированного органа.

Особенностью эндопротезирования у больных с трансплантированным сердцем является необходимость в пожизненной иммуносупрессивной терапии, в связи с чем риск послеоперационных инфекци-

онных осложнений у данной категории пациентов значительно возрастает [9]. В лечении таких больных показан персонализированный подход, поэтому коррекция иммуносупрессивной терапии, а также назначение других лекарственных препаратов должно выполняться совместно с центром трансплантации, где пациент находится под амбулаторным контролем. Наибольший уровень инфекционных осложнений отмечен у больных с трансплантированной почкой [15–16], что подтверждается данными исследования Р.К. Cavanaugh [17]. Klement et al. дополняют мнение Р.К. Cavanaugh, утверждая, что у пациентов с транс-

плантированными почками и ТЭТС выше риск возможных инфекционных осложнений по сравнению с пациентами без трансплантации в анамнезе [18]. Существуют публикации, где производится сравнение стандартной группы с ТЭТС и группы пациентов с трансплантированными органами и эндопротезированием. В группе реципиентов солидных органов повышенный риск инфекционных осложнений существует на протяжении 90 дней, но через 2 года после артропластики не наблюдается значимой разницы в частоте развития осложнений [19–20].

Безусловно, учитывая повышенный риск возможных инфекционных осложнений, таким пациентам показана антибиотикопрофилактика. G.R. Leonard et al. проанализировали 18 тотальных эндопротезирований, выполненных реципиентам сердца в Penn State Milton S. Hershey Medical Center. Антибиотикопрофилактику исследуемой группе проводили интраоперационно и продолжали в первые 72 часа после протезирования. Стандартно пациентам назначали цефазолин, а в случае аллергических реакций на пенициллин использовали ванкомицин или клиндамицин [6].

Мы солидарны с исследователями, которые считают, что для периоперационной профилактики инфекционных осложнений вполне достаточно назначения стандартных антибиотиков [21]. Но наш случай особенный и связан с имеющимся коморбидным фоном пациентки. Мы считаем, что выявленная гематома мягких тканей большого объема в послеоперационном периоде у больной, несмотря на стандартное дренирование раны, представляла высокий риск в плане возможного развития нагноения на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии и имеющегося эпизода послеоперационной анемии. Именно поэтому назначенный курс антибиотикотерапии (меропенем + линезолид) мы пролонгировали на 10 дней.

N. Brown [22] в своем исследовании указывает на высокую послеоперационную смертность данной категории пациентов, тогда как S.M. Navalle et al. не отмечали у данных больных повышения этого показателя по сравнению со стандартными пациентами [23]. По данным C.J. Wu, смертность через 1 год после выполненного эндопротезирования у реципиентов солидных органов составила 2,9%, а через 4 года – 23,7% [13]. Chalmers et al. указывают, что смертность после артропластики у трансплантированных пациентов достигает 3,8% в течение первых 2 послеоперационных лет и 13,3% в течение 5 лет [14].

В нашей работе пациентке с трансплантированным сердцем было выполнено тотальное эндопротезирование с хорошим клиническим и рентгенологическим результатом. Пациентка находилась под динамическим наблюдением в течение 4 послеопера-

ционных лет. В настоящее время она ведет активный образ жизни, передвигается с тростью, какого-либо дискомфорта в оперированном тазобедренном суставе не отмечает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С точки зрения ортопедического подхода к эндопротезированию тазобедренного сустава у данной категории больных каких-либо особенностей в выборе доступа, имплантата, техники оперативного вмешательства нет. Мы не отметили разницы по длительности операции, в объеме кровопотери у нашей пациентки, особенностях в ее активизации. Результаты четырехлетнего наблюдения демонстрируют хороший функциональный результат в виде отсутствия болевого синдрома, анкетирование до и после операции продемонстрировало повышение показателя по HSS после операции.

Эффективная ортопедическая операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных с трансплантированным сердцем возможна лишь при мультидисциплинарном подходе в условиях многопрофильного стационара, при тщательном дооперационном обследовании и предоперационной подготовке. Наш клинический случай демонстрирует, что несмотря на потенциально высокий риск возможных осложнений у данной категории пациентов, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава можно считать относительно безопасным и эффективным методом улучшения качества и продолжительности жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report – 2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Oct; 28 (10): 1007–1022. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.08.014>.
2. Egan B, O'Byrne JM, O'Farrell D, O'Donnell A, Wood AE, Neligan MC, O'Brien TM. Orthopaedic complications following cardiac transplantation. *Ir Med J.* 1996 Jan-Feb; 89 (1): 26–27. PMID: 8984077.
3. Bradbury G, Benjamin J, Thompson J, Klees E, Copeland J. Avascular necrosis of bone after cardiac transplantation. Prevalence and relationship to administration and dosage of steroids. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Sep; 76 (9): 1385–1388. <https://doi.org/10.2106/00004623-199409000-00014>.
4. León JL, Resines C, Zafra A. Total hip arthroplasty in heart transplant patients. *Acta Orthop Belg.* 2007 Dec; 73 (6): 720–728. PMID: 18260484.

5. Lieberman JR, Roth KM, Elsisy P, Dorey FJ, Kobashi-gawa JA. Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation. *J Arthroplasty*. 2008 Jan; 23 (1): 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2007.01.006>.
6. Leonard GR, Davis CM 3rd. Outcomes of total hip and knee arthroplasty after cardiac transplantation. *J Arthroplasty*. 2012 Jun; 27 (6): 889–894. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.12.030>.
7. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Campos DJ, Shanne E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Mar; 54 (2): 143–149. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000200009>.
8. Ledford CK, Watters TS, Wellman SS, Attarian DE, Bolognesi MP. Risk versus reward: total joint arthroplasty outcomes after various solid organ transplantations. *J Arthroplasty*. 2014 Aug; 29 (8): 1548–1552. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.027>.
9. Хубутия МШ, Ключкин ИЮ, Сластинин ВВ, Богацкий ГВ, Боголюбский ЮА, Сюткин ВЕ. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентки после трансплантации печени (клинический случай). *Трудный пациент*. 2015; 13 (4): 21–23. *Khubutia MSh, Klyukvin IYu, Slastinin VV, Bogatsky GV, Bogolubsky YuA, Syutkin VE*. Hip replacement in female patient after liver transplantation (Case report). *Trudnyy patsiyent*. 2015; 13 (4): 21–23. (In Russ.).
10. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969 Jun; 51 (4): 737–755. PMID: 5783851.
11. Lieberman JR, Scaduto AA, Wellmeyer E. Symptomatic osteonecrosis of the hip after orthotopic liver transplantation. *J Arthroplasty*. 2000 Sep; 15 (6): 767–771. <https://doi.org/10.1054/arth.2000.6635>.
12. Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Dec; 84 (12): 2145–2151. <https://doi.org/10.2106/00004623-200212000-00004>.
13. Wu CJ, Brekke AC, Hinton ZW, Kim BI, Ryan SP, Bolognesi MP, Seyler TM. Total joint arthroplasty following solid organ transplants: complication and mid-term outcomes. *Int Orthop*. 2022 Dec; 46 (12): 2735–2745. <https://doi.org/10.1007/s00264-022-05597-6>.
14. Chalmers BP, Ledford CK, Statz JM, Perry KI, Mabry TM, Hanssen AD, Abdel MP. Survivorship after primary total hip arthroplasty in solid-organ transplant patients. *J Arthroplasty*. 2016 Nov; 31 (11): 2525–2529. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.04.012>.
15. Duplantier NL, Rivere AE, Cohen AJ, Chimento GF. Hip and knee arthroplasty outcomes after abdominal organ transplantation. *J Surg Orthop Adv*. 2018 Summer; 27 (2): 119–124. PMID: 30084819.
16. Klatt BA, Steele GD, Fedorka CJ, Sánchez AI, Chen AF, Crossett LS. Solid organ transplant patients experience high rates of infection and other complications after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013 Jun; 28 (6): 960–963. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.02.005>.
17. Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR, Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Total joint arthroplasty in transplant recipients: in-hospital adverse outcomes. *J Arthroplasty*. 2015 May; 30 (5): 840–845. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.11.037>.
18. Klement MR, Penrose CT, Bala A, Green CL, Mather RC 3rd, Wellman SS et al. Complications of total hip arthroplasty following solid organ transplantation. *J Orthop Sci*. 2017 Mar; 22 (2): 295–299. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.12.004>.
19. Upfill-Brown A, Hart CM, Hsiue PP, Burgess K, Chen CJ, Khoshbin A et al. Revision total hip arthroplasty in solid organ transplant patients: a propensity score-matched cohort study for aseptic and infected revisions. *Arthroplast Today*. 2022 Jan 20; 14: 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2021.10.007>.
20. Upfill-Brown A, Wu SY, Hart C, Hsiue PP, Chen CJ, Ponzio D et al. Revision total knee arthroplasty outcomes in solid organ transplant Patients, a matched cohort study of aseptic and infected revisions. *Knee*. 2022 Jan; 34: 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2021.12.007>.
21. Sperling JW, Cofield RH. Case reports: shoulder arthroplasty in transplant recipients: a report of five cases. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Jan; 442: 273–275. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000191271.57657.07>.
22. Brown N, Ralles S, Kroin E, Adams W, Wu K. Complications of total joint arthroplasty in solid organ transplant patients versus a large control group. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Jan-Feb; 11 (1): 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.018>.
23. Navale SM, Szubski CR, Klika AK, Schiltz NK, Desai PP, Barsoum WK. The Impact of Solid Organ Transplant History on Inpatient Complications, Mortality, Length of Stay, and Cost for Primary Total Hip Arthroplasty Admissions in the United States. *J Arthroplasty*. 2017 Apr; 32 (4): 1107–1116.e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.017.

*Статья поступила в редакцию 4.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 4.04.2025*

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-103-109

РАЗВИТИЕ ГИБРИДНЫХ МОДЕЛИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСОВ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.И. Сырбу¹, А.О. Шевченко^{1, 2}, Н.В. Грудинин¹, А.С. Бучнев¹

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 работы: обоснование путей улучшения классического гемодинамического стенда, широко применяемого для моделирования подключения систем механической поддержки кровообращения (МПК). **Материалы и методы.** Гемодинамический стенд состоит из нескольких емкостей и сопротивлений, имитирующих большой и малый круги кровообращения, для исследования физиологических состояний при сердечной недостаточности (СН). В состав стенда включены насос вспомогательного кровообращения и генератор пульсирующего потока. **Результаты.** На разработанной математической модели сердечно-сосудистой системы воспроизведены физиологические состояния с подключением насоса и генератор пульсирующего потока. Проведена сравнительная оценка получаемых результатов, определены достоинства и недостатки различных методов моделирования. Сформулированы и обоснованы пути развития гемодинамического стенда с целью улучшения моделирования влияния МПК на основные гемодинамические параметры пациента.

Ключевые слова: система механической поддержки кровообращения, гемодинамический стенд, математическая модель.

HYBRID HEMODYNAMIC MODELING FOR OPTIMIZATION OF MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT SYSTEMS

A.I. Syrbu¹, A.O. Shevchenko^{1, 2}, N.V. Grudinin¹, A.S. Buchnev¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to propose and justify approaches for improving the classical hemodynamic test bench, widely used to model the integration of mechanical circulatory support (MCS) systems. **Materials and methods.** The hemodynamic test bench consisted of multiple containers and resistors simulating systemic and pulmonary circulation, enabling the study of physiological conditions in heart failure (HF). The setup also included an auxiliary circulatory support pump and a pulsatile flow generator. **Results.** A mathematical model of the cardiovascular system was developed, capable of reproducing physiological states under conditions of pump-assisted circulation and pulsatile flow. Comparative evaluation of experimental and modeling results highlighted the advantages and limitations of different modeling methods. **Conclusion.** Based on these findings, strategies for further development of the hemodynamic test bench, aimed at enhancing its ability to simulate the impact of mechanical circulatory support on key hemodynamic parameters, were formulated and justified.

Keywords: mechanical circulatory support, hemodynamic test bench, mathematical modeling.

Для корреспонденции: Сырбу Арсений Иванович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (915) 453-98-55. E-mail: s_arseniy@outlook.com

Corresponding author: Arseniy Syrbu. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (915) 453-98-55. E-mail: s_arseniy@outlook.com

ВВЕДЕНИЕ

Современная трансплантология все в большей степени опирается на инженерные решения, обеспечивающие поддержку функций жизненно важных органов, в том числе сердца [1, 2]. Одной из наиболее быстро развивающихся областей является создание и оптимизация систем механической поддержки кровообращения (МПК), таких как экстракорпоральные и имплантируемые насосы пульсирующего и непрерывного потока, дополнительные устройства получения пульсирующего потока крови [2–6].

Несмотря на значительные успехи в данной сфере, одним из ключевых этапов при разработке и внедрении систем МПК остается этап предварительного моделирования и испытаний. Необходимость воспроизведения физиологических условий, в которых будет функционировать устройство, требует высокой степени достоверности, как с точки зрения гидродинамики, так и с точки зрения системной физиологии [7, 8]. Это определяет целесообразность непрерывного совершенствования существующих моделирующих стендов не только с учетом особенностей новых технических устройств, но и с привлечением современных технологий математического моделирования.

Целью настоящей работы является обоснование предложений по развитию моделирующих комп-

лексов на примере гемодинамического стенда, созданного и применяемого в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» [4, 5], с учетом полученных авторами результатов моделирования, валидации и оптимизации параметров МПК, включая новое техническое устройство генерации пульсирующего потока [9–11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гемодинамический стенд включает в себя имитатор аорты (легочной артерии), системного и легочного гидравлического сопротивления, предсердных резервуаров, осевого насоса, имитирующего работу левого (правого) желудочков сердца, имитатора искусственного желудочка сердца с пневматическим приводом и системой датчиков давления и расхода. Принципиальная схема стенда представлена на рис. 1.

Физическая часть моделирующего комплекса – гемодинамического стенда позволяет воспроизводить ключевые режимы работы сердечно-сосудистой системы с использованием механических и гидравлических компонентов. Для более гибкой настройки, учета индивидуальных физиологических характеристик и реализации сложных сценариев взаимодействия с устройствами МПК разработана математическая модель (ММ), которая дополнительно позволяет

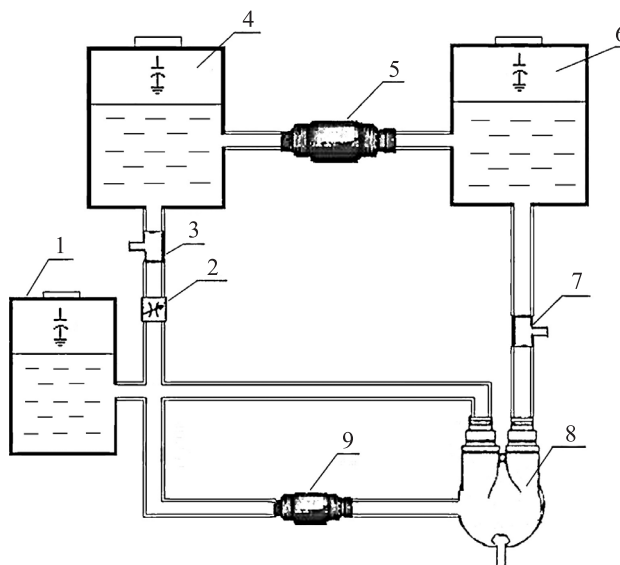


Рис. 1. Принципиальная схема гемодинамического стенда: 1 – артериальная емкость; 2 – системное гидравлическое сопротивление; 3 – датчик измерения артериального или легочного давления; 4 – венозный резервуар; 5 – насос непрерывного потока, имитирующий большой или малый круг кровообращения; 6 – резервуар, имитирующий систему «легочные вены – левое предсердие»; 7 – датчик измерения давления в предсердии; 8 – искусственный желудочек сердца; 9 – испытуемый насос

Fig. 1. Schematic diagram of the hemodynamic test bench: 1 – arterial reservoir; 2 – systemic hydraulic resistance; 3 – arterial or pulmonary pressure sensor; 4 – venous reservoir; 5 – continuous-flow pump simulating systemic or pulmonary circulation; 6 – reservoir simulating the pulmonary vein – left atrium system; 7 – atrial pressure sensor; 8 – artificial heart ventricle; 9 – test VAD pump

обеспечить возможность прогнозирования изменений в гемодинамике при варьировании параметров устройств, таких как насос и генератор пульсирующего потока (ГПП) [9, 10].

Структура разработанной ММ (рис. 2) состоит из следующих элементов: имитатора левого желудочка сердца, левого предсердия, аортальной, периферической и венозной секций, а также коронарных сосудов и барорецепторной регуляции, контуров регуляции кислородного долга и регуляции частоты сердечных сокращений, а также аортального и митрального клапанов. Кроме того, пунктиром выделены блоки, описывающие работу насоса непрерывного потока и генератора пульсирующего потока [11].

На схеме штриховыми линиями выделены добавленные элементы: насос непрерывного потока, устройства генерации пульсирующего потока и элемент, моделирующий возникновение разряжения в

левом желудочке сердца. Включение рассмотренных элементов, описывающих особенности устройств механической поддержки, в разработанную выше ММ сердечно-сосудистой системы, позволяет учесть влияние их параметров на основные гемодинамические характеристики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты моделирования потока через систему механической поддержки кровообращения, полученные на гемодинамическом стенде, представлены на рис. 3.

Результаты моделирования, полученные на математической модели при моделировании тех же состояний, представлены на рис. 4.

Анализ приведенных зависимостей показывает, что хотя зависимости качественно и количественно близки, есть гидродинамические особенности,

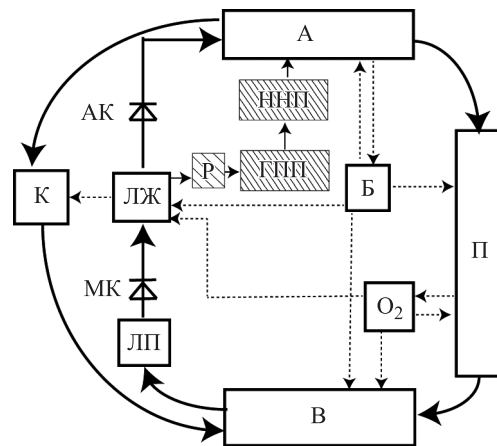


Рис. 2. Структурная схема математической модели сердечно-сосудистой системы с механической поддержкой кровообращения. ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; АО – аортальная секция; П – периферическая секция; В – венозная секция; К – коронарные сосуды; Б – барорецепторная регуляция; O₂ – контур регуляции кислородного долга; АК – аортальный клапан; МК – митральный клапан; ННП – насос непрерывного потока; ГПП – генератор пульсирующего потока

Fig. 2. Structural diagram of the mathematical model of the cardiovascular system with mechanical circulatory support. ЛЖ – left ventricle; ЛП – left atrium; АО – aortic section; П – peripheral circulation; В – venous section; К – coronary vessels; Б – baroreceptor regulation; O₂ – oxygen debt regulation circuit; АК – aortic valve; МК – mitral valve; ННП – continuous-flow pump; ГПП – pulsatile-flow generator

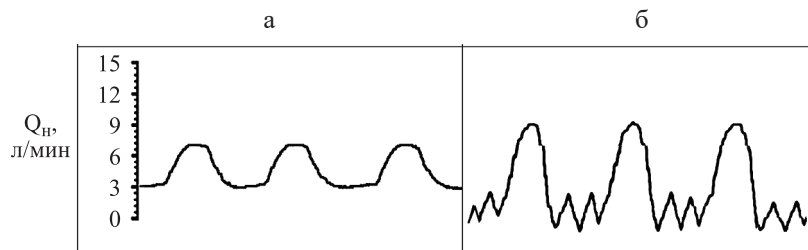


Рис. 3. Зависимость потока через насос в условиях непрерывного (а) и при подключении пульсатора (б), полученная на гемодинамическом стенде. Интервал равен 1 с. Q_n – производительность насоса (л/мин)

Fig. 3. Dependence of flow through the pump under continuous conditions (а) and with a pulsator connected (б), obtained on a hemodynamic stand. The interval is 1 s. Q_n is the pump capacity (L/min)

которые не учитываются моделью. В частности, модель с сосредоточенными параметрами не может учесть турбулентные потоки, возникающие при переходе от систолы к диастоле, не учитывает реологические свойства крови.

С другой стороны, построенный гемодинамический стенд в текущем виде не позволит воспроизводить отдельные физиологические эффекты, например, переход из состояния покоя в состояние физической нагрузки. Указанные ограничения характерны для всех гемодинамических стендов подобного вида.

В связи с этим в последние годы в мировой практике усиливается интерес к гибридным моделирующим стендам, которые объединяют в себе как гемодинамический стенд, так и математическую модель с системой управления [12–18].

Результаты проведенных исследований позволяют сформулировать ряд предложений по совершенствованию гемодинамического стенда, разработанного в лаборатории биотехнических систем ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», а также повышения эффективности применения систем механической поддержки кровообращения.

Целью совершенствования стенда является создание симуляционной стендовой системы, обеспечивающей возможность моделирования состояний сердечно-сосудистой системы с учетом сердечной недостаточности, других патологий, уровня физической нагрузки, наличия систем МПК, их характеристик и режимов функционирования. При этом, как показывают результаты математического моделирования, обязательным является учет механизмов нейрогуморальной и барорецепторной регуляции.

Прежде всего целесообразно провести замену аналогового модуля, управляющего имитатором сердца, на цифровой, перепрограммируемый с возможностью управления в реальном масштабе времени. При этом множество алгоритмов управления имитатором сердца может быть предварительно сформировано и апробировано на разработанной в настоящей работе ММ сердечно-сосудистой системы.

Дополнительно в состав стенда необходимо включить управляемые гидродинамические сопротивления и датчики давления, что позволит сформировать цепи обратной связи для учета механизмов нейрогуморальной и барорецепторной регуляции, аналогично тому, как это было реализовано в разработанной ММ сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, целесообразны разработка и создание макета генератора пульсирующего потока с переменным управляемым давлением внутри камеры. Это позволит осуществлять оперативную настройку параметров генератора для формирования потока крови с физиологическими характеристиками, соответствующими состоянию пациента. При этом параметры управляющих сигналов предварительно определяются на ММ устройства.

Разработанная математическая модель может явиться основой при создании перспективного стенда гибридного (полунатурного) моделирования. При этом описывающая сердечно-сосудистая система реализуется в виде гемодинамического стенда, а моделирование регуляторных механизмов будет осуществляться с применением математической модели, на вход которой будут подаваться текущие значения давления, потока и др. Обработка этих значений в режиме реального времени позволит формировать управляющие сигналы с последующей корректировкой параметров (сопротивлений, давлений) элементов стенда.

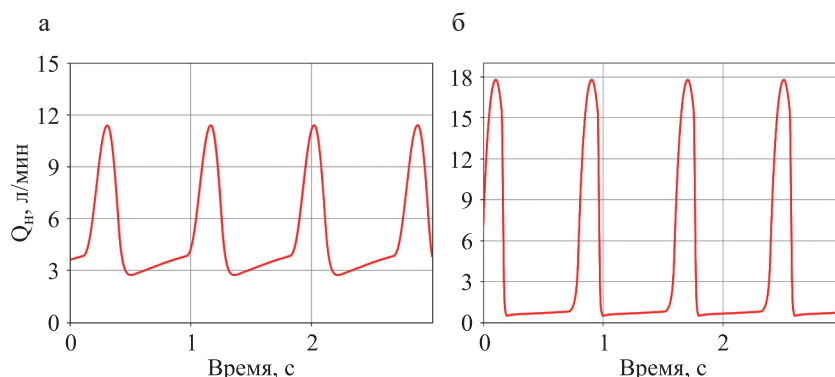


Рис. 4. Зависимость потока через насос в условиях непрерывного (а) и при подключении пульсатора (б), полученная на математической модели. Интервал равен 1 с. Q_n – производительность насоса (л/мин)

Fig. 4. Dependence of the flow through the pump under continuous conditions (а) and with a pulsator connected (б), obtained using a mathematical model. The interval is 1 s. Q_n is the pump capacity (L/min)

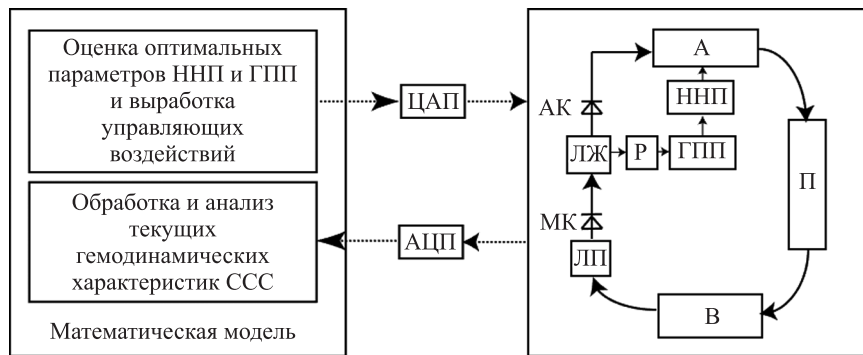


Рис. 5. Структурная схема перспективного стенда гибридного (полунатурного) моделирования

Fig. 5. Structural diagram of the proposed hybrid (semi-natural) simulation test bench

Общее описание предлагаемого подхода представлено на рис. 5, где сплошными линиями изображены потоки жидкости, а пунктирными – управляющие сигналы от компьютерной части и обратно. Схожий подход был рассмотрен в работе [19].

Разработан алгоритм работы на таком стенде:

- 1) параметры модели и стенда приводятся в режим воспроизведения СН;
- 2) расходно-напорная характеристика исследуемого МПК вводится в модель;
- 3) параметры стенда подстраиваются таким образом, чтобы давления и потоки соответствовали клиническим данным;
- 4) подключается к генератору пульсирующего потока;
- 5) проводятся серии экспериментов, при которых изменяются параметры генератора пульсирующего потока – давление открытия/закрытия и сопротивление;
- 6) полученные результаты аппроксимируются, и проводится поиск оптимальных значений параметров давления в камере генератора пульсирующего потока и максимального сопротивления генератора и др.;
- 7) параметры стенда приводятся в соответствие с полученными оптимальными значениями;
- 8) выполняется серия проверок полученных значений.

Важнейшим элементом перспективной компьютерной модели, входящей в состав стенда гибридного (полунатурного) моделирования, должна стать модель автоматического анализа гемодинамических характеристик, распознавания на этой основе состояний сердечно-сосудистой системы и адаптивного управления параметрами систем МПК в режиме реального времени. Построение такой компьютерной модели возможно на основе, например, многослойных нейросетей и реализации алгоритмов машинного обучения.

В качестве первоочередных исследовательских задач, для решения которых может быть использован предложенный стенд гибридного моделирования, целесообразно рассмотреть следующие:

- 1) исследование алгоритмов модуляции ЧВР для повышения пульсового давления;
- 2) исследование алгоритмов модуляции ЧВР для адаптации к физической нагрузке и другим состояниям;
- 3) исследование параметров устройств формирования пульсирующего потока типа ГПП и их оптимизация.

Таким образом, математическое моделирование сердечно-сосудистой системы с учетом особенностей применяемых систем МПК позволяет проводить исследования различных существующих и перспективных моделей насосов непрерывного потока и генератора пульсирующего потока, а также изучать влияние различных режимов работы таких устройств на сердечно-сосудистую систему в различных состояниях. Это дает возможность создания и анализа алгоритмов управления системами МПК, адаптивных к нагрузке, что будет способствовать повышению качества устройств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение результатов моделирования на гемодинамическом стенде и на математической модели показывают, что для более точного описания взаимодействия систем МПК и сердечно-сосудистой системы необходим гибридный подход, который, с одной стороны, позволит учесть эффекты в реальном устройстве, а с другой стороны, внесет необходимые обратные связи в гидродинамическую систему. Совместное использование компонентов в рамках единого гибридного комплекса позволит реализовать замкнутый контур управления, в котором данные, полученные с реального стенда, поступают в математическую модель, обрабатываются и используются

для генерации управляющих воздействий в режиме реального времени. Такой подход существенно расширяет функциональные возможности стенда и обеспечивает высокий уровень физиологической достоверности экспериментов.

Проведенный анализ литературных источников также подтверждает возрастающий интерес исследователей к созданию подобных гибридных систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие гибридных моделирующих комплексов представляет собой значительный шаг вперед в области инженерной поддержки систем вспомогательного кровообращения. Интеграция физического стенда с адаптивной математической моделью позволяет достичь нового уровня точности и гибкости при тестировании, настройке и валидации систем МПК.

Особый интерес представляет внедрение интеллектуального управления и подбор персонифицированных параметров систем МПК. Кроме того, подобные системы способны упростить и ускорить процесс тестирования новых систем вспомогательного кровообращения.

Гибридные моделирующие комплексы формируют основу для нового поколения инструментов в инженерной медицине – интеллектуальных, адаптивных и ориентированных на пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Приоритетные направления научных исследований в области трансплантологии и искусственных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; 27 (1): 6–7. Gautier SV. Priority areas of scientific research in the field of transplantology and artificial organs. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. (In Russ.). 2025; 27 (1): 6–7.
2. Cameli M, Pastore MC, Campora A, Lisi M, Mandoli GE. Donor shortage in heart transplantation: How can we overcome this challenge? *Front Cardiovasc Med*. 2022 Oct 17; 9: 1001002. doi: 10.3389/fcvm.2022.1001002.
3. Kyriakopoulos CP, Kapelios CJ, Stauder EL, Taleb I, Hamouche R, Sideris K et al. LVAD as a bridge to remission from advanced heart failure: current data and opportunities for improvement. *J Clin Med*. 2022 Jun 20; 11 (12): 3542. doi: 10.3390/jcm11123542.
4. Itkin GP, Buchnev AS, Kuleshov AP, Drobyshev AA. Hemodynamic evaluation of the new pulsatile-flow generation method *in vitro*. *Int J Artif Organs*. 2020 Mar; 43 (3): 157–164. doi: 10.1177/0391398819879939.
5. 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 N. Hemodynamic evaluation of pulsatile-flow generating device in left ventricular assist devices. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 106–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-106-112>.
6. Иткин ГП. Устройства для вспомогательного кровообращения: прошлое, настоящее и будущее неппульсирующих насосов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 11 (3): 81–87. Itkin GP. Ventricle assist device: past, present, and future nonpulsatile pumps. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; 11 (3): 81–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-3-81-87>.
7. Fresiello L, Muthiah K, Goetschalckx K, Hayward C, Rocchi M, Bezy M et al. Initial clinical validation of a hybrid *in silico–in vitro* cardiorespiratory simulator for comprehensive testing of mechanical circulatory support systems. *Front Physiol*. 2022 Oct 13; 13: 967449. doi: 10.3389/fphys.2022.967449.
8. Pugovkin AA, Markov AG, Selishchev SV, Korn L, Walter M, Leonhardt S et al. Advances in hemodynamic analysis in cardiovascular diseases investigation of energetic characteristics of adult and pediatric sputnik left ventricular assist devices during mock circulation support. *Cardiol Res Pract*. 2019 Nov 15; 2019: 4593174. doi: 10.1155/2019/4593174.
9. Иткин ГП, Носов МС, Кулешов АП, Дробышев АА, Бучнев АС. Устройство управления потоком крови в имплантируемых системах вспомогательного кровообращения. Патент на полезную модель. № RU 201911 U1. Патентообладатель ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. 2020. Itkin GP, Nosov MS, Kuleshov AP, Drobyshev AA, Buchnev AS. Blood flow control device in implantable extracorporeal circulation systems. Patent for a utility model. No. RU 201911 U1. Patent holder: Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. 2020.
10. Сырбу АИ, Иткин ГП, Кулешов АП, Гайдай НА. Математическая модель нейрогуморальной регуляции системы кровообращения. *Медицинская техника*. 2021; 55 (4): 41–44. Syrbu AI, Itkin GP, Kuleshov AP, Gaidai NA. A mathematical model of neurohumoral regulation of the circulatory system. *Biomedical Engineering*. 2021; 55 (4): 41–44.
11. Иткин ГП, Сырбу АИ, Кулешов АП, Бучнев АС, Дробышев АА. Оценка эффективности новой системы генерации пульсирующего потока в роторных насосах вспомогательного кровообращения. Исследование на математической модели. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (4): 73–78. Itkin GP, Syrbu AI, Kyleshov AP, Buchnev AS, Drobyshev AA. Evaluation of the efficiency of a new pulsatile flow-generating circulatory-assist system in rotary blood

- pumps. Research on a mathematical model. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (4): 73–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-4-73-78>.
12. Cappon F, Wu T, Papaioannou T, Du X, Hsu PL, Khir AW. Mock circulatory loops used for testing cardiac assist devices: A review of computational and experimental models. *Int J Artif Organs*. 2021 Nov; 44 (11): 793–806. doi: 10.1177/03913988211045405.
 13. Gregory SD, Pauls JP, Wu EL, Stephens A, Steinseifer U, Tansley G, Fraser JF. An advanced mock circulation loop for *in vitro* cardiovascular device evaluation. *Artif organs*. 2020 Jun; 44 (6): E238–E250. doi: 10.1111/aor.13636.
 14. Rapp ES, Pawar SR, Longoria RG. Hybrid mock circulatory loop simulation of extreme cardiac events. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2022 Sep; 69 (9): 2883–2892. doi: 10.1109/TBME.2022.3156963.
 15. Ochsner G, Amacher R, Amstutz A, Plass A, Daners MS, Tevaearai H et al. A novel interface for hybrid mock circulations to evaluate ventricular assist devices. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013 Feb; 60 (2): 507–516. doi: 10.1109/TBME.2012.2230000. Epub 2012 Nov 27.
 16. Petrou A, Granegger M, Meboldt M, Daners MS. A versatile hybrid mock circulation for hydraulic investigations of active and passive cardiovascular implants. *ASAIO J*. 2019 Jul; 65 (5): 495–502. doi: 10.1097/MAT.0000000000000851.
 17. Ślęzak M, Kopernik M, Szawiraacz K, Milewski G. Assessment of blood flow parameters in a hybrid-digital model of the cardiovascular system applying recurrent neural networks. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2024 Dec; 98: 106680. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2024.106680>.
 18. Сырбу АИ, Иткин ГП. Оптимизация параметров устройств вспомогательного кровообращения с применением компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы. *Медицинская техника*. 2022; 56 (2): 23–26. Syrбу AI, Itkin GP. Optimization of the parameters of ventricular assist devices using computerized mathematical modeling of the cardiovascular system. *Biomedical Engineering*. 2022; 56 (2): 23–26.
 19. Jansen-Park SH, Mahmood MN, Müller I, Turnhoff LK, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Sonntag SJ. Effects of interaction between ventricular assist device assistance and autoregulated mock circulation including Frank–Starling mechanism and baroreflex. *Artif Organs*. 2016 Oct; 40 (10): 981–991. doi: 10.1111/aor.12635.

Статья поступила в редакцию 25.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 25.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-110-124

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФИБРОЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

Н.А. Онищенко¹, М.Ю. Шагидулин^{1, 2}, А.А. Ванюкова¹, А.В. Кузьмина², А.О. Никольская¹,
Е.А. Волкова¹, А.И. Костышева², И.А. Лычагин², К.А. Казанцева², М.Р. Ибрагимова²,
А.М. Григорьев¹, А.С. Пономарева¹, Ю.Б. Басок¹

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 сравнительный анализ биорегуляторной роли мезенхимальных стромальных клеток (МСК) печени в норме, при остром и хроническом повреждении печени с развитием деструктивных фиброзирующих процессов, а также при коррекции структурных нарушений в печени путем имплантации в организм экзогенных МСК из здоровых тканей. Анализ показал, что МСК в печени поддерживают ее структурный гомеостаз, взаимодействуя с тканевыми миофибробластами и мигрирующими клетками иммунной системы. При остром повреждении печени, не истощающем резервы тканевой адаптации, печеночные (резидентные) МСК регуляторно поддерживают тканевой гомеостаз. При хроническом повреждении печени, истощающем резервы тканевой адаптации, наступает активация иммунных клеток и печеночных МСК, которые индуцируют воспаление печени и переход МСК в миофибробласты. Миофибробласты, становясь активированными фибробластами, начинают продуцировать избыточные количества внеклеточного матрикса и участвовать в активации процессов фиброзирования печени. Экзогенные апоптотические МСК из здоровых ауто- или аллогенных тканей при введении в организм при хроническом повреждении печени способны восполнить дефицит регуляторных факторов, а также восстановить регуляцию метаболизма и структурного гомеостаза в печени за счет выделяемых ими паракринных и трофических факторов. Экзогенные МСК позволяют надежно восстановить метаболизм и структурный гомеостаз в печени, если перед использованием дополнительно усилить их регуляторную активность и если не применять их у реципиентов с необратимым повреждением печени.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, хроническое повреждение печени, фиброз печени, регенеративная медицина, клеточные терапия, клеточно-инженерные конструкции.

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

PATHOGENIC AND THERAPEUTIC ROLES OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN LIVER FIBROSIS

N.A. Onishchenko¹, M.Yu. Shagidulin^{1, 2}, A.A. Vaniukova¹, A.V. Kuzmina², A.O. Nikolskaya¹, E.A. Volkova¹, A.I. Kostysheva², I.A. Lychagin², K.A. Kazantseva², M.R. Ibragimova², A.M. Grigoriev¹, A.S. Ponomareva¹, Yu.B. Basok¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

The aim of this study was to conduct a comparative analysis of the bioregulatory role of mesenchymal stem cells (MSCs) in the liver under physiological conditions, in acute and chronic injury with fibrotic remodeling, and during therapeutic correction by implanting exogenous MSCs from healthy tissues into the body. The analysis showed that hepatic MSCs maintain structural homeostasis by interacting with tissue myofibroblasts and migrating immune cells. In acute liver injury that does not deplete adaptive reserves, hepatic (resident) MSCs regulate tissue homeostasis. Chronic injury that depletes adaptive reserves activates both immune cells and hepatic MSCs, leading to liver inflammation and the transdifferentiation of MSCs into myofibroblasts. These activated fibroblasts overproduce extracellular matrix components, thereby driving liver fibrosis progression. Exogenous apoptotic MSCs from healthy auto- or allogeneic tissues, when administered in cases of chronic liver injury, can compensate for deficient regulatory factors and restore metabolic regulation and structural homeostasis through their paracrine and trophic activity. Their therapeutic potential is maximized when their regulatory properties are enhanced prior to administration and when applied in recipients without irreversible liver injury.

Keywords: mesenchymal stem cells, chronic liver injury, liver fibrosis, regenerative medicine, cell therapy, cell-engineered constructs.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие хронической печеночной недостаточности (ХПН) и формирование фиброза/цирроза печени является следствием глубокого нарушения процессов восстановительной регенерации, которое создает условия для хронически поддерживаемого воспаления и прогрессирования деструктивных процессов в печени. На современном этапе терапевтических возможностей медицины решение проблемы необратимого повреждения печени у больных ХПН достигается только путем выполнения трансплантации донорской печени [1, 2]. Между тем неуклонно нарастающий дефицит донорских органов и продолжающееся увеличение численности пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, ограничивает доступность применения этого метода у пациентов с конечной стадией ХПН. В сложившихся обстоятельствах, а также в связи с низкой эффективностью предлагаемых антифиброзных препаратов возникает необходимость продолжения поиска более доступных, физиологичных и более эффективных способов лечения ХПН и фиброза печени, основанных на индукции собственных регенерационных резервов печени пациента. Использование мезенхимальных стромальных клеток (МСК), выделенных из аутологичных или аллогенных тканей человека, стало новой многообещающей терапевтической стратегией.

К настоящему времени уже накоплено достаточное количество экспериментальных и клинических

наблюдений [3–5], свидетельствующих о позитивном воздействии тканевых МСК на структуру и показатели функции печени при ее хроническом фиброзирующем повреждении. Более того, в ряде исследований показана даже возможность регресса уже сформированного фиброза при имплантации МСК. Однако не все исследователи признают фибролитический эффект МСК и даже указывают на возможность усиления фиброза при их использовании [6, 7]. Констатация диаметрально противоположных результатов применения МСК при фиброзирующих заболеваниях печени, по-видимому, является следствием недоучета влияния на результат их применения ряда индивидуально значимых сопутствующих факторов. К ним относятся: источник получения МСК, используемые дозы и кратность их применения, исходный уровень биорегуляторного потенциала МСК (аллогенные клетки здорового донора или аутологичные клетки пациента с ХПН); особенно важно подчеркнуть, что не учитывается степень обратимости уже имеющихся структурных (фиброзирующих) нарушений в печени, отражением которых, как полагают, является тяжесть развивающегося иммунного дисбаланса в организме и прогрессирование иммунного дефицита вплоть до развития иммунного паралича [8]. Противоречивость результатов применения МСК для коррекции фиброзирующих заболеваний печени, а также необходимость улучшения результатов терапевтического применения МСК при развитии в ней

деструктивных процессов привела нас к выводу о необходимости проведения сравнительной оценки особенностей участия МСК печени в обеспечении и поддержании ее структурного гомеостаза при развитии фиброзирующего повреждения, а также при терапевтическом применении МСК, выделенных из здоровых тканей для коррекции имеющихся структурных нарушений в печени.

Цель настоящей работы: на основе современных представлений о клеточных механизмах развития и прогрессирования процессов фиброзирования и для выявления факторов, способных повысить эффективность дефиброзирования печени с помощью МСК, провести сравнительный анализ биорегуляторной роли МСК печени по сохранению в ней тканевого гомеостаза на фоне воздействия повреждающих факторов, при развитии в ткани печени деструктивных фиброзирующих процессов, а также при коррекции их путем имплантации в организм МСК из здоровых тканей.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МСК В ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА

МСК являются клетками мезодермального происхождения и обладают свойствами стволовых и прогениторных клеток. МСК способны к самообновлению и мультипотентной дифференцировке в клетки мезодермальной линии (хондроциты, остеобласты, адипоциты, клетки скелетных мышц) а также в эктодермальные и некоторые эндодермальные клетки (в частности, в гепатоцитоподобные клетки) при создании им специальных условий при культивировании [5]. В настоящее время эти клетки подробно описаны, и классической характеристикой МСК является их фенотип [5]. МСК человека обладают положительной экспрессией мембранных маркеров – CD105, CD90, CD73 – и отрицательной экспрессией гемопоэтических и эндотелиальных маркеров – таких как CD45, CD34, CD14, CD19 и маркера человеческого лейкоцитарного антигена – DR изо-типа. МСК мыши имеют положительную экспрессию мембранных маркеров – CD105, CD29, CD44 и маркера антигена стволовых клеток-1 (SCA-1) и отрицательную экспрессию CD45, CD31 и маркера антигена лимфоцитов 76 (Ly76). Мультипотентные (стволовые) свойства МСК обычно подтверждаются их дифференцировкой в клетки 3 основных линий – адипоциты, хондроциты и остеобласты. Отличительным свойством МСК является также присущая им экспрессия главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I класса и отсутствие экспрессии ГКГС II класса, B7-1, B7-2, CD40 или CD40L, что позволяет им не участвовать в иммунном ответе и проявлять супрессивные свойства. МСК присутствуют практически во всех тканях организма. Особенно много

их содержится в тканях, имеющих мезодермальное происхождение [9], и поэтому МСК без больших затрат могут быть получены из костного мозга (КМ), жировой ткани, плаценты, Вартонова студня пуповины, из мышц, кожи, а также из пуповинной крови, амниотической жидкости и менструальной крови [5]. МСК активно пролиферируют при культивировании, и клеточная масса их может быть увеличена более чем в 100 раз без потери потенциала мультипотентной дифференцировки [9].

Присутствие МСК в различных органах и тканях организма указывает на их важную общую неспецифическую роль, которая состоит в обеспечении адаптивных и приспособительных реакций, в регуляции тканевого (структурного и функционального) гомеостаза, а также в индукции и поддержании процессов физиологической и восстановительной регенерации в тканях [10]. Эта регуляция осуществляется путем контакта и взаимодействия МСК с клетками их микроокружения, но прежде всего с клетками мезенхимального происхождения в ткани и циркулирующими клетками иммунной системы [5]. Помимо прямого контакта «клетка–клетка» МСК могут оказывать воздействие посредством аутокринных и паракринных эффектов [11], реализуя и модулируя эволюционно приобретенные механизмы программируемой гибели клеток, а также изменяя направленность и интенсивность функционирования важных метаболических путей [4, 10–13]. Кроме того, МСК присуща способность уходить из-под контроля врожденной иммунной системы, противодействовать системе комплемента [14] и в присутствии провоспалительных цитокинов развивать иммуносупрессивный эффект [15]. Однако в зависимости от состояния цитокинового микроокружения МСК и уровня сохранившихся тканевых адаптационных, компенсаторных и регуляторных резервов МСК могут проявлять как противовоспалительные, так и провоспалительные свойства, модулируя активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета [9]. В результате при тканевом повреждении, сопровождающемся комплексным воздействием ряда тканевых факторов (уровень сохранившихся тканевых адаптационных резервов, состояние цитокинового микроокружения МСК, степень скоординированности присутствия различных типов клеток, длительность и выраженность развивающейся воспалительной реакции в зоне пребывания МСК и др.), появляется возможность возникновения двух противоположных результатов взаимодействия резидентных (тканевых) МСК с клетками мезенхимального происхождения в тканях, но прежде всего с фибробластами и миофибробластами (МФ), которые, как известно, в активированном состоянии становятся продуцентами компонентов внеклеточного матрикса.

Взаимодействие МСК с МФ при остром воздействии стрессорного (повреждающего) фактора будет способствовать сохранению тканевого гомеостаза и восстановительной регенерации (без фиброзных рубцов), если мощность и длительность воздействия этого фактора на ткань не превышает расхода имеющихся в ней адаптационных, компенсаторных и регуляторных резервов. В этих условиях гомеостатический эффект в ткани достигается благодаря тому, что МСК напрямую подавляют пролиферацию МФ и других клеток, способных дифференцироваться в МФ, а также индуцируют в них экспрессию проапоптотических белков [16] и снижают их активацию путем ингибирования сигнализации ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [17] без активации воспалительного ответа. Однако взаимодействие МСК с МФ ведет к прогрессирующему развитию фиброзирующего процесса в ткани, если мощность и длительность (хронического, рецидивирующего) стресс-повреждающего воздействия на ткань превышает эволюционно выработанные резервы ее адаптации, компенсации и регуляции. В этих условиях избыточное повреждение ткани с развитием некроза и дефицита функции ее паренхимы сопровождается дополнительной активацией апоптотической гибели паренхиматозных клеток вследствие их длительного функционального перенапряжения; продукты, высвобождаемые некротическими и апоптотическими клетками (уже с измененными генетическими свойствами), инициируют иммунный ответ и привлекают активированные клетки врожденного иммунитета в зоны повреждения, поддерживая в них процессы хронического воспаления. Одновременно активируется дифференцировка резидентных МСК (как стволовых/прогениторных клеток) в МФ и неконтролируемо нарастает активация МФ (активированные фибробласты), что проявляется чрезмерной продукцией ими компонентов внеклеточного матрикса и развитием фиброза тканей [9].

РОЛЬ РЕЗИДЕНТНЫХ (ПЕЧЕНОЧНЫХ) МСК В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ЭСКАЛАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И В ПОДДЕРЖАНИИ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

В острой фазе повреждения, когда в клетках печени еще не истощены резервы адаптации и метаболической регуляции, вещества, высвобождаемые из некротических и апоптотических гепатоцитов (включая образование ROS-кислородных радикалов и продуктов их перекисного окисления), инициируют острый воспалительный ответ и привлекают в зону повреждения клетки врожденного иммунитета путем секреции хемокинов (CCL-2, CCL-5, CXCL-1, CXCL-15). Показано, что при активации воспали-

тельного ответа в печени путем секреции хемокинов участвуют не только гепатоциты, но и другие клетки печени, прежде всего печеночные stellate клетки (ПСК) и резидентные (печеночные) макрофаги [9].

Полагают, что резидентные МСК печени также участвуют в развитии воспалительного ответа, так как показано, что МСК из КМ продуцируют хемокины в ответ на сигналы опасности (циркулирующие лиганды Толл-подобных рецепторов). Однако в ответ на провоспалительные сигналы МСК конститутивно (еще не истощены в клетках печени резервы адаптации и метаболической регуляции) способны ответить высокой иммуносупрессивной активностью [15] и предотвратить эскалацию острого воспаления. Было показано [9], что обработка МСК комбинацией провоспалительных цитокинов IFN γ и IL-1 β или TNF- α приводит к массивной выработке в МСК иммуносупрессивных молекул, таких как оксид азота (NO) и индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), а также к выработке простагландина E2 (PGE2) и TGF- β , что способствует последующему угнетению пролиферации провоспалительных Т-клеток и индукции противовоспалительных клеток. Накапливающиеся иммуносупрессивные молекулы вокруг активированных МСК синергично формируют иммуносупрессивные ниши в ткани печени. Полагают, что в этих нишах иммуносупрессивные функции МСК перестраивают иммунное микроокружение клеток ткани печени. Было показано [9], что для восстановления иммунного и тканевого гомеостаза в воспаленных тканях резидентные МСК усиливают апоптоз Th-1, Th-2, подавляют дифференцировку Th17 и способствуют накоплению Treg за счет высокой экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), IDO, стимулированного фактором некроза опухоли гена-6 (TSG-6) и матричных металлопротеиназ (MMP). Эти данные согласуются с наблюдениями о значительном увеличении количества Treg клеток и снижении инфильтрации Th-17 клетками фиброзных тканей печени после трансфузии интактных донорских МСК [18, 19]. Кроме Т-клеток важную роль в иммунном гомеостазе печени играют макрофаги. Было показано [20], что МСК могут придавать макрофагам противовоспалительные свойства во время перехода моноцитов в макрофаги. Установлено, что индуктором развития такого эффекта служит выработка МСК инсулиноподобного фактора роста-2 (IGF-2). Даже в присутствии провоспалительных факторов макрофаги, запрограммированные IGF-2, приобретают противовоспалительные свойства за счет принуждения их к осуществлению процессов окислительного фосфорилирования и повышению экспрессии лиганда программируемой смерти-1 (PD-1) [20]. Примечательно, что IGF-2 оказывает дозозависимый эффект при обучении макрофагов: при низких концентрациях он связывает рецептор IGF-2 на моноцитах,

наделяя макрофаги противовоспалительными свойствами; при высоких концентрациях – связывает на моноцитах рецептор IGF-1, а образующиеся макрофаги приобретают провоспалительные свойства [21]. Таким образом, результаты исследований последних лет показывают, что МСК, активированные острыми воспалительными сигналами, при повреждении печени способны контролировать чрезмерные провоспалительные иммунные реакции и поддерживать гомеостаз в ткани печени. Дополнительным регулятором тканевого гомеостаза в печени при остром повреждении выступают провоспалительные макрофаги, которые способны перепрограммироваться в противовоспалительные под воздействием IGF-2, продуцируемого МСК. Способность МСК тормозить развитие воспалительных реакций на раннем этапе повреждения печени предотвращает дальнейшую эскалацию иммунноклеточного и цитокинового воздействия на клетки печени, и прежде всего на клетки, способные дифференцироваться в МФ (ПСК, МСК, фибробласты печени), что предотвращает их активацию и развитие фиброза.

РОЛЬ РЕЗИДЕНТНЫХ (ПЕЧЕНОЧНЫХ) МСК В ПОДДЕРЖАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И РАЗВИТИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Переход острого воспаления в хроническое свидетельствует об истощении в клетках печени не только энергетических ресурсов, но также адаптивных и регуляторных резервов. Хотя при хроническом воспалении воспроизводятся более низкие уровни воспалительных сигналов, они, однако, по-прежнему побуждают МСК выделять хемокины и NO, а также привлекать иммунные клетки в ткань поврежденной печени [22]. Однако сниженное содержание iNOS и IDO, которые являются супрессирующими тканевыми молекулами и выступают в качестве регулятора направленности МСК-зависимой иммуномодуляции, при хроническом воспалении способны лишь не препятствовать развитию иммуностимулирующего эффекта. Действительно, при генетическом устранении iNOS из мышечных МСК и IDO из МСК человека иммуносупрессивное действие МСК, обработанных IFN γ и TNF α , снижалось, и наблюдался выраженный иммуностимулирующий результат [9]. Показано также, что несмотря на сниженный уровень цитокинов в ткани, не позволяющий вызвать оптимальную экспрессию супрессирующих тканевых молекул iNOS или IDO, МСК продолжают активироваться, выделять хемокины (такие как CXCL-9, CCL-5) и проявлять в этих условиях иммуностимулирующие способности, поддерживая воспаление [22]. TGF- β признан основным цитокином, способствующим развитию фиброза печени путем индукции МФ. Показано [23], что TGF- β поддерживает иммунное

воспаление, подавляя экспрессию iNOS, вызванную воспалительными цитокинами SMAD3-зависимым способом. При хроническом повреждении печени происходит снижение массы функционирующих гепатоцитов до критического уровня, которое создает условия для длительной гиперфункции оставшихся гепатоцитов, развития их апоптоза и гибели, а также для хронического поддержания иммуно-воспалительных реакций и окислительного стресса в клетках ткани печени. Окислительный стресс, сопровождающийся выработкой кислородных радикалов (ROS) и усилением процессов перекисного окисления, способствует поддержанию в активированном состоянии не только клеток иммунной системы, но и других клеток мезенхимального происхождения, присутствующих в печени – это печеночные stellate клетки (ПСК), резидентные МСК и портальные фибробласты печени. Активируясь в условиях цитокинового дисбаланса, эти клетки, но главным образом ПСК и МСК, экспрессируя TGF- β , пролиферируют и дифференцируются в МФ, которые, как известно, являются главными продуцентами внеклеточного матрикса (ВКМ) и индукторами формирования фиброза – патологического процесса аномальной гиперплазии соединительной ткани в печени [24, 25].

Механизмы участия резидентных (печеночных) МСК в патогенезе фиброобразования печени

В ответ на развивающееся повреждение печени в ней активируются печеночные МФ, являющиеся активными участниками регуляции тканевых адаптивных реакций. Полагают, что источниками появления многочисленных МФ в печени служат различные клетки мезенхимального происхождения – ПСК, портальные фибробласты, циркулирующие МСК из костного мозга, а также резидентные МСК печени [5]. В опытах *in vitro*, проведенных Mishara et al. [9], было подтверждено, что в условиях цитокинового дисбаланса резидентные МСК становятся источником накопления МФ-клеток, обеспечивающих продукцию ВКМ и развитие процессов избыточного фиброобразования печени. В этих опытах было показано, что добавление в культуру МСК TGF- β , одного из основных профибротических цитокинов, способствует индукции в МСК экспрессии α -SMA (α -гладкомышечный актин), который является признанным маркером МФ. Наступившее увеличение α -SMA⁺МФ наряду с увеличением ими продукции ВКМ становится неоспоримым подтверждением произошедшего перехода МСК в МФ. Способность МСК трансформировать свои свойства и приобретать функции МФ в условиях цитокинового дисбаланса *in vitro* позволяет предполагать, что подобные изменения в свойствах МСК происходят в тканях при

патологических условиях. В недавнем исследовании Kramann et al. [9], выполненном с Gli-1 – маркером резидентных (тканевых) МСК в печени – удалось показать, что в здоровой печени мышей количество Gli-1⁺МСК составляет 0,02% от общего количества резидентных клеток, тогда как при моделировании фиброза печени с помощью четыреххлористого углерода экспрессия Gli-1⁺МСК в печени резко увеличивается до 39%. Причем ими было установлено также, что именно тканевые, а не циркулирующие Gli-1⁺ клетки дифференцируются в МФ при повреждении печени. Хотя вклад резидентных МСК в пул печеночных МФ не вызывает сомнений, полагают, однако, что основным источником накопления МФ (до 80%) в печени при фиброзе являются ПСК и что ПСК является также основным источником избыточного образования ВКМ. Известно, что в физиологически спокойном (непролиферирующем) состоянии ПСК представляют собой перicyтоподобные клетки с высоким содержанием витамина А и липидов. В ответ на хроническое повреждение печени воспалительными цитокинами, выделяемыми гепатоцитами и иммунными клетками, ПСК активируются, повышают экспрессию α -SMA и, превращаясь в МФ, становятся источником накопления ВКМ и формирования фиброзной ткани [5]. Активации ПСК и формированию фиброзной ткани в печени способствует также воздействие на них провоспалительных цитокинов и

фиброзирующих факторов роста (IL-6, IL-1 β , TNF- α , TGF- β и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [24, 25], которые поступают из соседних стимулированных эпителиальных, эндотелиальных клеток, иммунных клеток, прибывших в зону повреждения, и резидентных печеночных фибробластов. Схема участия резидентных (печеночных) МСК в патогенезе фиброобразования печени представлена на рис. 1

Молекулярные и генетические механизмы фиброгенеза

В процессе фиброобразования тканей участвует множество ключевых молекул [5], среди которых наиболее важными являются TGF- β , цитокины, обеспечивающие межклеточные взаимодействия, интегрин, трансмембранные рецепторы и другие факторы.

TGF- β является основным фактором, приводящим к фиброзу. В ответ на повреждение ткани фибробласты выделяют TGF- β , который, действуя через 2 типа рецепторов (TbRI и TbRII), координирует процессы местного воспаления, активации МФ и иммунные реакции в процессе развития фиброза. Показано также, что TGF- β , выделяемый макрофагами при фиброзе печени, взаимодействуя с другими профибротическими факторами (PDGF, MMPs), способствует усилению воспалительной реакции и развитию цирроза

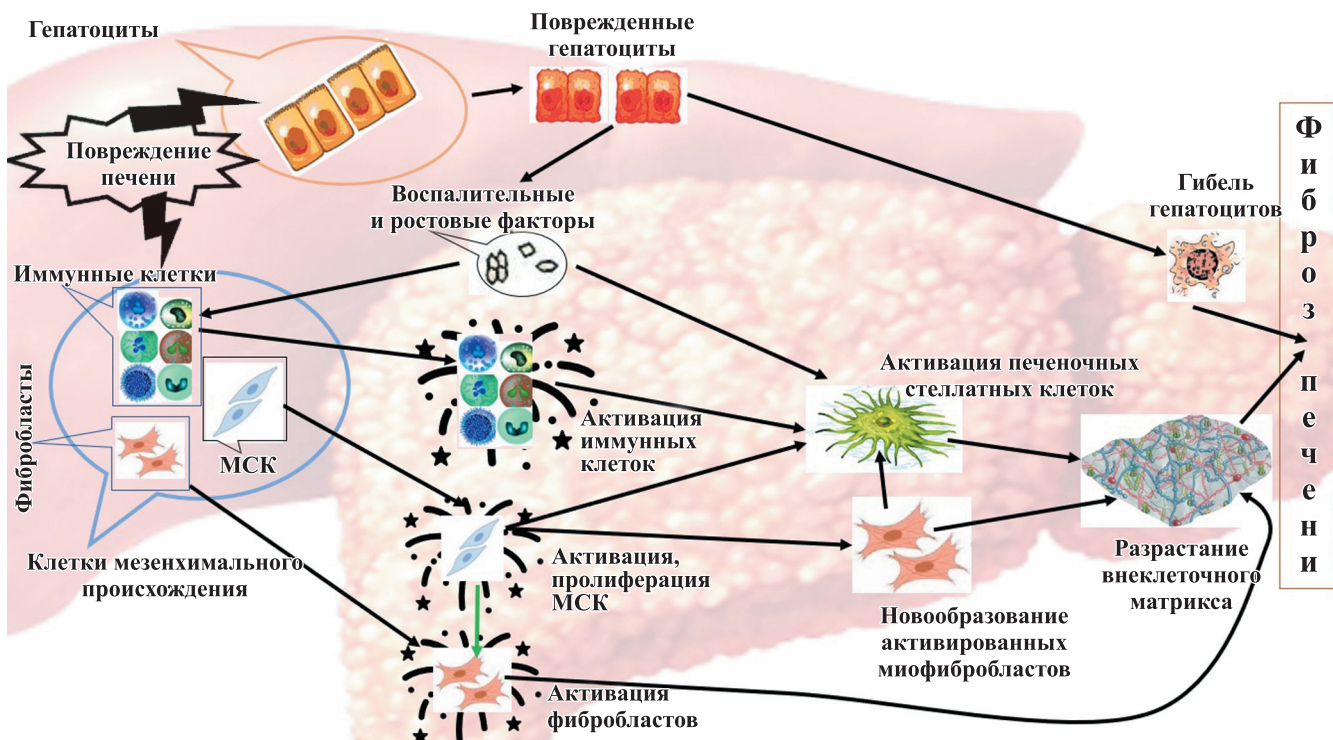


Рис. 1. Схема участия резидентных (печеночных) МСК в патогенезе фиброобразования печени. Стрелки указывают на развивающиеся взаимодействия клеток печени под влиянием хронического повреждающего воздействия

Fig. 1. Schematic representation of the role of resident (hepatic) MSCs in the pathogenesis of liver fibrosis. Arrows indicate the interactions developing between liver cells under chronic damaging effects

через TGF- β 1-Smad- или через PI3K-AKT-сигнальные пути [5]. Сигнальные пути TGF- β , в свою очередь, координируются транскрипционными факторами, например PU.1, экспрессия которого индуцирует экспрессию профиброзных генов в фибробластах и выработку избыточного количества ВКМ [26–28].

Цитокины и наиболее изученные из них провоспалительные цитокины – IL-1–IL-17 также считаются важными индукторами фиброза, которые действуют как синергисты активации сигнальных путей TGF- β . В частности, показано, что повышенный уровень IL-17, секретлируемый CD4⁺-Т-лимфоцитами, играет важную роль в развитии фиброза многих тканей, в том числе печени [29]. Однако IL-13, продуцируемый Th-2-лимфоцитами, способствует развитию фиброза независимо от TGF- β , и это происходит, как полагают, за счет его прямого воздействия на коллаген-продуцирующие фибробласты. Участие этих цитокинов в развитии фиброза подтверждает тот факт, что у мышей с дефицитом IL-13, IL-4R или IL-13Rb1 наблюдалось уменьшение фиброза тканей после различных типов их повреждения [5].

Интегрины, являясь трансмембранными рецепторами клеток, обеспечивают взаимодействие ВКМ с внутренним цитоскелетом клеток и влияют на различные формы клеточного поведения. В настоящее время изучено несколько синергических механизмов взаимодействия интегринов с путями активации TGF- β и белками ВКМ, приводящими к активации фиброза. Так, было установлено, что до активации TGF- β существует в виде комплекса, состоящего из латентно ассоциированного белка (LAP) и латентного TGF- β -связывающего белка [30], и что интегрины, связывающиеся с этими неактивными формами, способны вызвать активацию TGF- β . В частности, показано, что интегрин α v β 6 активирует TGF- β через связывание с LAP белка TGF- β , который участвует в развитии фиброза органов, в том числе печени. Установлено также, что интегрины – α 8 β 1 и α 11 β 1 значительно повышены в ПСК, которые способствуют развитию фиброза печени через активацию TGF- β [31].

Нарушения микробиома кишечника также могут влиять на прогрессирование фиброза печени [32]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени бактерии и продукты их жизнедеятельности часто переносятся в печень через нарушенный кишечный барьер. В результате дисбиоза кишечника в печени наступает активация врожденного иммунитета и запускается выработка провоспалительных цитокинов, которые активируют ПСК и накопление ими ВКМ, приводящих к фиброзу печени [33]. В то же время блокирование Толл-подобного рецептора-4 (TLR-4) у мышей и снижение воздействия кишечных микробов на печень с помощью антибиотиков замедляет развитие фиброза печени.

Развитие фиброза печени сопряжено также с изменениями функционирования ряда генетических и молекулярных механизмов в печени. Ранее [5] было показано, что гены, опосредованные рецепторами программируемой смерти (например TRAIL, Vcl-xL, Fas), молекулы проапоптотического пути (каспаса-3) и натуральные киллеры (NKT) включаются в процесс апоптоза гепатоцитов, который является начальным событием повреждения печени при фиброзе. Показано также [34], что переход фиброза печени в цирроз характеризуется изменением уровней экспрессии мРНК ряда генов (tweak, fn 14, ang, vegfa, sxc1 12 и mmp-9), а также изменением силы взаимосвязи между ними. В точке перехода фиброза в цирроз еще сохраняется максимальное количество корреляционных связей между уровнями мРНК всех генов-мишеней. Однако при циррозе практически все связи ослабевают или полностью прекращаются, свидетельствуя о глубокой перестройке и практически полной утрате регуляции метаболических процессов в цирротической ткани и декомпенсации регуляторных функций МСК

МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКЗОГЕННЫХ МСК НА ПОВРЕЖДЕННУЮ ПЕЧЕНЬ

В отличие от эндогенных (резидентных) МСК печени экзогенные изолированные МСК (аутологичные из жировой ткани и аллогенные или ксеногенные, выделенные из тканей здорового организма) [4, 35], сохраняют свои регуляторные резервы и регулирующие гомеостаз функции. В многочисленных доклинических и клинических исследованиях показано, что терапевтические эффекты экзогенных МСК при фиброзирующих заболеваниях печени реализуются за счет активации в них эволюционно выработанных механизмов стресс-адаптации и выживания путем спонтанного перехода МСК после трансплантации (новые условия) в состояние апоптоза и некробиоза [10–13]. В состоянии апоптоза МСК продуцируют в окружающую среду многочисленные паракринные (внеклеточные везикулы – экзосомы, микровезикулы, апоптотические тельца) и трофические факторы (факторы роста, протеазы, гормоны, разные типы РНК, цитокины, хемокины и др.) [10, 36], которые оказывают мощное регуляторное воздействие: обеспечивают защиту поврежденных гепатоцитов, ингибирование активации ПСК и МФ, а также способствуют деградации ВКМ и иммуномодуляции, ослабляющей выраженность воспалительных процессов в печени. В недавно проведенном метаанализе механизмов и эффективности доклинического применения МСК при фиброзе печени было установлено [37], что МСК из различных источников существенно улучшают функцию печени, снижают активность ПСК,

т. к. тормозят экспрессию главного профиброгенного фактора TGF- β , и значительно уменьшают зону фиброза. В этой работе также подчеркивалось, что противofiбротический эффект от применения МСК из КМ был наиболее выраженным по сравнению с применением МСК из других источников.

Защита поврежденных гепатоцитов

Путь, по которому экзогенные МСК участвуют в восстановительной регенерации печени, напрямую связан с выработкой ими паракринных факторов в процессе апоптоза и некробиоза [38]. Показано, что кондиционированная среда, полученная при культивировании МСК, а также сами МСК без и в сочетании с факторами роста (VEGF) эффективно подавляют гибель гепатоцитов и способствуют регенерации печени [39, 40]. Экзосомы, выделенные из МСК, оказались способны подавлять ферроптоз (один из механизмов программируемой гибели клеток), а также стабилизировать уровень белка-SLC7A11 в печени при ее CCL4-повреждении [41]. Установлено, что защиту гепатоцитов от повреждения МСК реализуют через паракринные механизмы путем активации в них аутофагии – механизма, запускающего регенерационный процесс [42]. Было показано, что Let-7a-5p под воздействием экзосом МСК активирует аутофагию гепатоцитов и запускает регенерационный процесс в печени путем воздействия на митоген-активированную киназу протеиназы-3 (MAP4K3) гепатоцитов [43]. Такими регуляторными путями МСК способны ограничивать повреждение гепатоцитов и снижать интенсивность развития фиброза печени.

Ингибирование активности ПСК и МФ

Для контроля динамики фиброза обычно используется стратегия ингибирования активации ПСК для достижения антифибротического эффекта. Поэтому влияние МСК на деактивацию ПСК особенно важно учитывать для контроля эффективности лечения фиброза печени. В опытах с моделированием фиброза печени было доказано, что трансплантация МСК устраняет фиброз печени путем ингибирования пролиферации ПСК и стимулирования их апоптоза [44]. Еще несколько работ подтвердили супрессивный эффект МСК на ПСК [45, 46]. Показано, что МСК из пуповины ингибируют TGF- β 1 при фиброзе печени через паракринные механизмы [47]. МСК из жировой ткани приводят к блокированию ПСК в фазе G0/G1 митотического цикла и благоприятствуют ослаблению фиброза печени, снижая содержание профиброгенных белков [44, 48]. МСК снижают пролиферацию ПСК путем активации сигнальных путей Notch и Hippo/Yap/Id 1 [45, 46]. МСК ингибируют активацию ПСК также путем угнетения сигнальных путей -PI3K/AKT/mTOR [44] и -p38 MARK/NF-kB через регуляцию miR20a-5p/TGF-BR-2 [48] и пути

Hedgehog/SMO, которые играют решающую роль в развитии фиброза [49]. Полагают, что МСК из пуповины человека подавляют пролиферацию ПСК также путем ингибирования экспрессии белка Smad3 при увеличении экспрессии Smad7 [47]. Появились данные, что МСК играют ключевую роль в процессе деградации ВКМ [40, 48]. МФ способны поглощать выделенные из МСК внеклеточные везикулы, чтобы снизить уровень мРНК коллагена 1-го типа и тем самым уменьшить выработку ВКМ МФ [50]. Было высказано предположение, что эти эффекты опосредованы молекулами микро-РНК (miR-21 и miR-29c), которые взаимодействуют с сигнальными молекулами при производстве ВКМ. МСК продуцируют также ферменты, способствующие ремоделированию ВКМ, включая MMP2, MMP9 и их тканевые ингибиторы (ТИМР1 и ТИМР2), которые снижают накопление ВКМ в зонах фиброобразования [9].

Иммуномодуляция воспалительного микроокружения МСК

Иммуномодулирующие свойства МСК играют важную роль в ослаблении фиброза печени [51]. Оказалось, что путем контакта с клетками микроокружения и секреции паракринных иммунорегуляторных факторов, таких как гемоксигеназа-1 (НО-1), NO, PGE-2, IDO, IL-6, HLA-G5, МСК реализуют свой иммуносупрессивный потенциал и влияют на врожденные и адаптивные иммунные реакции, регулируя свойства NK, Treg, миелоидных супрессорных клеток (MDSC), нейтрофилов, макрофагов, а также Т- и В-лимфоцитов [22, 35, 52, 53]. С помощью иммунорегуляторных факторов и механизмов МСК уменьшают повреждение печени, вызванное воспалением [40], а также реципрокно регулируют иммунный ответ, создавая условия для регенерации печени [54]. МСК способны изменять фенотипы Т-лимфоцитов, увеличивают накопление CD4⁺CD25^{high}CD45RA⁺Tregs и модулируют продукцию соответствующих цитокинов [55, 22]. Активация аутофагии в МСК способствует усилению иммуносупрессии CD4⁺-Т-клеток; при фиброзе печени МСК способствуют переходу моноцитов в макрофаги и переводят провоспалительные макрофаги М-1 в противовоспалительные макрофаги М-2 в зависимости от уровня PGE2 [9].

Циркулирующие моноциты также путем фагоцитоза апоптотических МСК переносят иммуномодуляторные молекулы МСК в провоспалительные зоны, и таким путем достигается состояние системной иммуносупрессии [56]. С помощью иммуномодулирующих факторов МСК уменьшают повреждение печени, вызванное воспалением, и создают условия для восстановительной регенерации [40]. В последние годы показано, что экзосомы, полученные из МСК, демонстрируют такие же эффективные иммуномоду-

лирующие и противовоспалительные способности, как и МСК [51, 57]. Схема регуляторного участия экзогенных апоптотических МСК из здоровых тканей в процессах дефибрирования печени представлена на рис. 2.

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНОЙ И АНТИФИБРОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКЗОГЕННЫХ МСК

Известно, что терапевтический эффект от применения изолированных апоптотических МСК не всегда выражен, особенно при хронических фиброзирующих заболеваниях печени. Полагают, что это связано с их изоляцией, низкой выживаемостью и постепенной гибелью в организме реципиента. В результате МСК быстро утрачивают способность к хомингу (колонизации печени), гепатогенной дифференцировке и к выработке паракринных и трофических модулирующих факторов. Эти обстоятельства тормозят их широкое клиническое применение.

Предварительная адаптирующая подготовка МСК

Предпринимаются многочисленные попытки повышения регуляторного потенциала МСК путем изменения условий их культивирования и включения в состав культуральной среды различных факторов,

тренирующих (адаптирующих) их к воздействию нетрадиционных, дефицитных или даже неблагоприятных, в том числе фиброгенных факторов [58]. Среди факторов для предварительной обработки МСК используют факторы роста, липиды, витамины, гормоны, факторы воспаления и условия гипоксии [9, 59]. Предварительное сокультивирование МСК из пуповины с Schisandrin B (один из главных компонентов *Schisandra chinensis*, которая препятствует прогрессированию фиброза) [60], а также обработка МСК HGF или FGF-4 перед трансплантацией [61] способствовали трансдифференцировке МСК в гепатоцитоподобные клетки, улучшению их приживления и усилению терапевтического эффекта у мышей с CCL4-индуцированным фиброзом. МСК, предварительно обработанные гормоном мелатонин [58, 62], проявляли высокую способность к хомингу в поврежденные участки печени, способствовали сохранению гликогена в гепатоцитах и уменьшали накопление коллагена и липидов в фиброзной ткани печени. Аналогичные результаты были получены при использовании бензимитазола [63], эвгенола [64], витамина E [65], L-теанина [66]. Комбинированная подготовка МСК плазмой, обогащенной тромбоцитами и HGF [67], значительно усиливала антифибротический эффект, ингибировала пролиферацию ПСК, тормозила синтез гликогена, пролонгировала апоп-

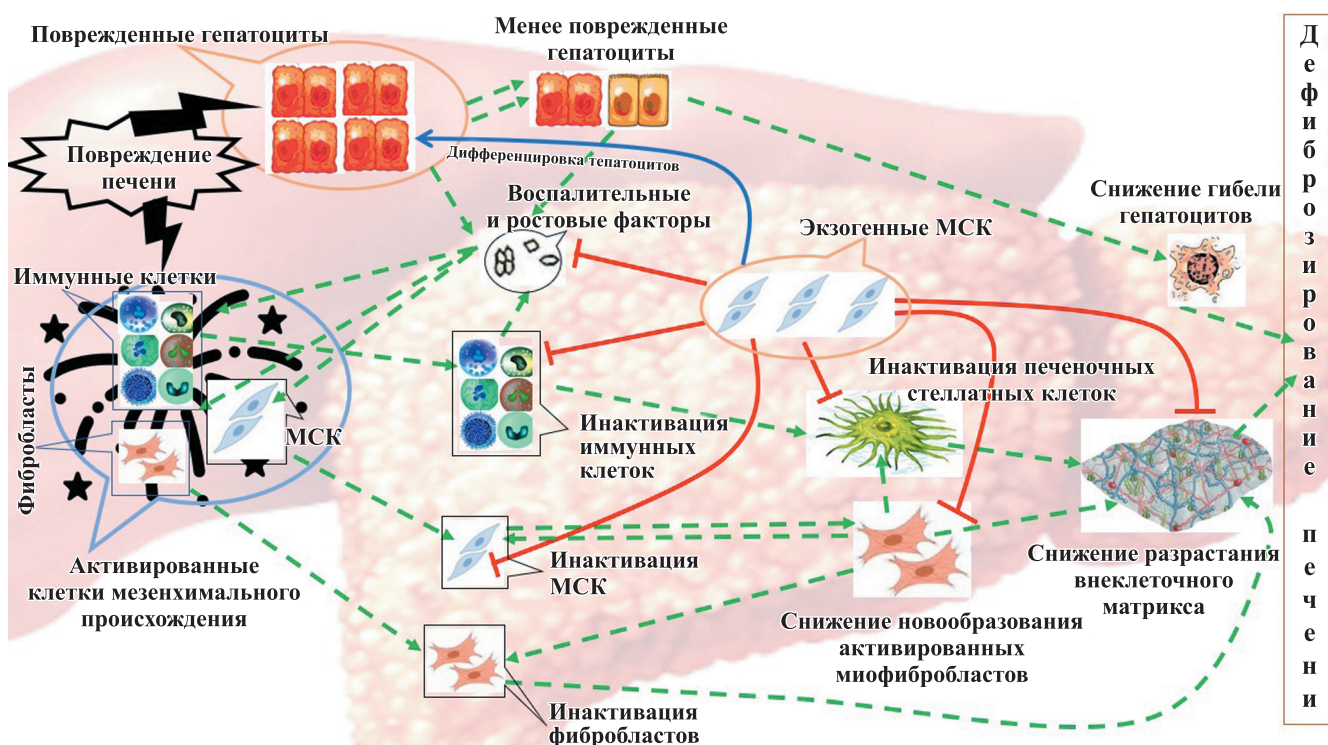


Рис. 2. Схема участия экзогенных апоптотических МСК, выделенных из здоровых тканей, в процессах дефибрирования печени. Подробности в тексте

Fig. 2. Diagram showing the involvement of exogenous apoptotic MSCs isolated from healthy tissues in the processes of liver defibrosis. Details in the text

тоз, способствовала проявлению иммуномодуляции, трансдифференцировке МСК в гепатоцитоподобные клетки, секреции трофических факторов, цитокинов, хемокинов и более эффективной регенерации поврежденной печени. Среди факторов, оказывающих выраженный антифибротический и регенерационный эффект, следует выделить также прекондиционирование МСК гипоксией [68], подготовку провоспалительными факторами – $IFN-\alpha 2$ [69], TLR4 и $IFN\gamma$ [70]. Оказалось, что предварительная обработка МСК провоспалительными факторами индуцировала более высокие уровни секреции CSF-3, IL-8, хемокина CCL20 по сравнению с МСК без обработки. Кроме того, обработанные МСК проявляли более высокую терапевтическую активность, а иммуногистохимический анализ выявил скопление нейтрофилов и повышение активности MMP-8 в печени [69]. МСК, активированные TLR4 и $IFN\gamma$, снижали уровень связанного с фиброзом актлина- $\alpha 2$, а также TGF- β и TNF- α в печени. Гипоксическое прекультивирование МСК снижало выраженность фиброза в печени, содержание в ней коллагена и клеток, экспрессирующих α -SMA и TGF- β [68]. В последнее время появилось много публикаций о позитивном синергизме применения МСК или их экзосом в комбинации с различными химическими препаратами [67, 68, 71] в опытах с моделированием фиброза печени.

Генная модификация МСК

Генная модификация МСК, проведенная с помощью вирусных и невирусных векторов, способствовала повышению способности этих клеток к хомингу, дифференцировке и восстановительной регенерации фиброзированной печени. В МСК сверхэкспрессировали гены, которые играют важную роль в регенерации печени. Среди них HGF [72], IGF-1, печеночный ядерный фактор – HNF-4a, FGF-4, FGF-21, IL-10, ген внеклеточного матрикса 1 (ECM-1) и др., каждый из которых способствовал улучшению терапевтического эффекта при лечении фиброза печени [9]. При экспрессии в МСК гена FOX A-2 дефибрирование печени происходило на фоне усиления гепатогенной дифференцировки МСК и повышения экспрессии ряда специфических печеночных генов, таких как α -фетопротеин, цитокератин-18 (СК-18), HNF-1 и HGF. Кроме сверхэкспрессии генов-мишеней модификация микро-РНК, например miR-122, также способствует повышению терапевтической эффективности МСК из жировой ткани при лечении фиброза печени за счет подавления активности ПСК и уменьшения отложения коллагена [73]. При модификации гена IL-10 в МСК достигалось ингибирование активности ПСК и экспрессия TNF- α в Т-лимфоцитах/макрофагах, выделенных из фиброзной печени [74]. Такой результат свидетельствует о возможности усиления иммуномодулирующей спо-

собности МСК при модификации их иммунных генов. Приведенные выше факты позволяют признать модификации специфических генов МСК потенциально новой стратегией повышения эффективности лечения фиброза печени.

Использование клеточных культуральных конструкций из МСК (сфероиды и клеточно-инженерные конструкции)

Известно, что фенотипическая и биологическая активность 3D (трехмерных) клеточных культур выше активности 2D (двумерных) клеточных культур. Проведенные исследования терапевтического потенциала сфероидов МСК [75] подтвердили, что сфероиды МСК обладают более выраженной мультипотентной дифференцировкой, а также противовоспалительной и регенераторной активностью за счет секреции более высокого уровня цитокинов. При моделировании цирроза печени у мышей применение МСК в 3D-культуре способствовало гепатогенной дифференцировке этих клеток, улучшению функционального состояния печени и проявлению антифибротического эффекта [76]. Более высокая функциональная активность МСК в 3D-культуре, по-видимому, обусловлена их повышенной стволовостью, а также противовоспалительными и иммуномодулирующими функциями. Это проявляется повышенной экспрессией маркеров стволовых клеток (OCT-4, SOX2, NANOG), провоспалительных факторов (IL-10, TSG-6, IDO), иммуномодулирующих молекул (HGF, VEGF и хемокинового рецептора CXCR4) [77] и активацией TGF- $\beta 1$ /Smad-метаболического пути [78]. Было показано также, что у обезьян-rhesus с моделью фиброза печени при введении 3D-культуры МСК в *v. porta* сохранялось их сферическое состояние в печени в течение 1 часа, а через 16 дней МСК хотя и диссоциировали на отдельные клетки, но все еще находились в печени в достаточном количестве, т. е. сохраняли свойства хоминга [78]. Для пролонгирования функциональной активности МСК при лечении хронической печеночной недостаточности в эксперименте продолжается совершенствование и применение имплантируемых в печень клеточно-инженерных конструкций (КИК). Эти КИК представляют собой биополимерные конструкции, основу которых составляет биомиметик ВКМ, например, либо коллагенсодержащий гидрогель (сферогель) [79], либо рекомбинантный спидроин (rS1/9) – аналог белков каркасной нити паутины [80], либо тканеспецифический матрикс на основе децеллюляризованной печени [81] с адгезированными на их поверхности МСК из КМ в комбинации с гепатоцитами в соотношении 1 : 5. При множественной имплантации в печень таких КИК и последующем наблюдении в течение 90 дней

эти авторы выявили ускоренную и более мощную восстановительную регенерацию печени: уже к 30-му дню после имплантации восстанавливались биохимические показатели функции печени, тогда как структурное восстановление печени и процессы дефиброзирования (уменьшения площади ВКМ) продолжались в течение всего срока наблюдения. В последние годы для адгезии МСК была разработана новая клеточно-инженерная технология получения клеточных листов – матриксов с использованием термозависимой культуральной посуды, покрытой поли(N-изопропилакриламидом). Сочетанное использование технологии создания клеточных листов-матриксов и адгезия на них МСК, предварительно обработанных препаратом IC-2 (IC-2 является производным ICG-001 – ингибитора Wnt/b – катенин-сигнализации и использован для индукции их печеночной дифференцировки), позволило предложить новую стратегию лечения хронических заболеваний печени [82–84]. Ортотопическая имплантация МСК в виде конструированных МСК–IC-2 листов в печень мышей с CCL4-индуцированным фиброзом сопровождалась выработкой высоких уровней MMP-1 и MMP-14 в ткани печени, подавляла активацию ПСК и уменьшала выраженность фиброза.

Отметим, что в большинстве научных работ, посвященных созданию биополимерных миметиков естественного ВКМ для КИК, исследователи идут двумя путями: либо делают упор на использование отдельных биополимерных компонентов ВКМ (коллаген, гиалуриновая кислота, продукт денатурации коллагена – желатин) с возможностью регулирования морфологических характеристик носителя клеток и включения в него дополнительных молекул, либо получают клеточные носители из тканей путем децеллюляризации, при этом максимально сохраняя состав ВКМ, но теряя возможность модификации его структуры, регуляции механических свойств и срока биодеградации. Целесообразным представляется возможность совместить оба подхода, создав носитель нового поколения с близким к естественному ВКМ составом и необходимыми физико-химическими свойствами, а также способностью включать в состав биоактивные молекулы. Макропористая морфология носителя по всему объему материала наиболее благоприятна для заселения клетками и васкуляризации. В связи с этим представляется перспективным использование в качестве основы для новых материалов – продукта ферментативного гидролиза децеллюляризованной печени, а для придания ему необходимых структурных и механических свойств – применение метода криоструктурирования. Ранее криоструктураты из желатина и гидролизата продемонстрировали способность длительно поддерживать адгезию и пролиферацию МСК жировой ткани человека, а также синтез альбумина и моче-

вины тканеспецифическими клетками гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 [85, 86]. Подобный подход позволит поддерживать жизнеспособность МСК и гепатоцитов в КИК после имплантации, а следовательно, пролонгировать срок функционирования КИК в организме.

Следует, однако, отметить, что повышение терапевтической и антифибротической активности экзогенных МСК указанными способами может быть достигнуто, только если печень реципиента не находится в состоянии необратимого повреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ регуляторных свойств МСК в тканях здорового организма, а также при остром и хроническом (фиброзирующем) повреждении печени. Присутствуя практически во всех тканях организма, МСК в здоровом организме обеспечивают поддержание структурного гомеостаза и процессов физиологической регенерации тканей, взаимодействуя прежде всего с тканевыми миофибробластами (МФ) и мигрирующими клетками иммунной системы, имеющими, как и МСК, мезодермальное происхождение. При остром повреждении печени, когда сила и мощность повреждающего фактора не превышает расход эволюционно выработанной нормы тканевых и клеточных адаптационных резервов, резидентные МСК в печени продолжают регуляторно поддерживать тканевой гомеостаз. Хроническое (фиброзирующее) повреждение печени истощает резервы тканевой и клеточной адаптации, компенсации и регуляции, способствует активации клеток иммунного воспаления и резидентных (печеночных) МСК, индуцируя их переход в МФ. МФ (активированные фибробласты), продуцируя избыточные количества внеклеточного матрикса, способствуют активации в печени процессов фиброобразования. Экзогенные МСК из здоровых ауто- или аллогенных тканей после изоляции переходят в состояние обратимого апоптоза и обеспечивают на более высоком уровне доставку регуляторных и адаптирующих факторов. При введении в организм экзогенные апоптотические МСК за счет выделяемых ими паракринных и трофических факторов восполняют их дефицит и осуществляют регуляцию тканевого гомеостаза в хронически поврежденной печени. Надежно восстановить регуляцию метаболизма и структурного гомеостаза в поврежденной печени с помощью экзогенных МСК можно, если повысить их регуляторную активность (путем их предварительной адаптирующей медикаментозной подготовки, генной модификации или использования в виде биоинженерных клеточно-матриксных конструкций) и если уровень сохранившихся регуляторных резервов в хронически поврежденной печени еще не достиг критического уровня (состояния необратимости).

Для прогнозирования индивидуальной терапевтической эффективности применения экзогенных МСК в клинике при хронических фиброзирующих заболеваниях печени должны быть разработаны удобные и достоверные критерии.

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

- Halliday N, Westbrook 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.
- Olivo R, Guarrera JV, Pyporopoulos NT. Liver Transplantation for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018; 22 (2): 409–417. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.014.
- 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, Grudin N V, 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. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-1-114-134>.
- Eom YW, Kang SH, Kim MY, Lee JI, Baik SK. Mesenchymal stem cells to treat liver diseases. *Ann Transl Med*. 2020; 8: 563. doi: 10.21037/atm.2020.02.163.
- Qin L, Liu N, Bao CL, Yang DZ, Ma GX, Yi WH et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases – the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sin*. 2023; 44 (2): 268–287. doi: 10.1038/s41401-022-00952-0.
- Carvalho AB, Quintanilha LF, Dias JV, Paredes BD, Mannheimer EG, Carvalho FG et al. Bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells do not reduce fibrosis or improve function in a rat model of severe chronic liver injury. *Stem Cells*. 2008; 26 (5): 1307–1314. doi: 10.1634/stemcells.2007-0941.
- Quante M, Tu SP, Tomita H, Gonda T, Wang SS, Takashi S et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell*. 2011; 19: 257–272. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.01.020>.
- Онищенко НА, Никольская АО, Шагидулин МЮ. Прогрессирующая дисфункция иммунитета как фактор, препятствующий восстановительной регенерации печени при хронических фиброзирующих заболеваниях. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67 (3): 109–123. Onishchenko NA, Nikolskaya AO, Shagidulin MYu. Progressive dysfunction of the immune system as a factor preventing recoverable regeneration of the liver in chronic fibrosing diseases. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian journal*. 2023; 67 (3): 109–123. doi: 10.25557/0031-2991.2023.03.109-123.
- 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. Erratum in: *Cell Mol Immunol*. 2023; 20 (6): 687–688. doi: 10.1038/s41423-023-01010-3.
- 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.
- Gnecchi M, Danieli P, Malpasso G, Ciuffreda MC. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cells in tissue repair. *Methods Mol Biol*. 2016; 1416: 123–146. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3584-0_7.
- Naji A, Favier B, Deschaseaux F, Rouas-Freiss N, Eitoku M, Suganuma N. Mesenchymal stem/stromal cell function in modulating cell death. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10: 56. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1158-4>.
- Weiss DJ, English K, Krasnodembskaya A, Isaza-Correa JM, Hawthorne IJ, Mahon BP. The necrobiology of mesenchymal stromal cells affects therapeutic efficacy. *Front Immunol*. 2019; 10: 1228. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01228>.
- Mishra VK, Shih HH, Parveen F, Lenzen D, Ito E, Chan TF, Ke LY. Identifying the therapeutic significance of mesenchymal stem cells. *Cells*. 2020; 9: 1145. <https://doi.org/10.3390/cells9051145>.
- Wang Y, Fang J, Liu B, Shao C, Shi Y. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses. *Cell Stem Cell*. 2022; 29 (11): 1515–1530. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.10.001>.
- Qiao H, Zhou Y, Qin X, Cheng J, He Y, Jiang Y. NADPH oxidase signaling pathway mediates mesenchymal stem cell-induced inhibition of hepatic stellate cell activation. *Stem Cells Int*. 2018; 10: 1239143. <https://doi.org/10.1155/2018/1239143>.
- Lee C, Kim M, Han J, Yoon M, Jung Y. Mesenchymal stem cells influence activation of hepatic stellate cells, and constitute a promising therapy for liver fibrosis. *Bio-medicines*. 2021; 9: 1598. <https://doi.org/10.3390/bio-medicines9111598>.
- Milosavljevic N, Gazdic M, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z et al. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells – an experimental study. *Transpl Int*. 2018; 31: 102–115. <https://doi.org/10.1111/tri.13023>.
- Chen QH, Wu F, Liu L, Chen HB, Zheng RQ, Wang HL, Yu LN. Mesenchymal stem cells regulate the Th17/Treg cell balance partly through hepatocyte growth factor *in vitro*. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11: 91. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01612-y>.
- Du L, Lin L, Li Q, Liu K, Huang Y, Wang X et al. IGF-2 preprograms maturing macrophages to acquire oxidative phosphorylation-dependent anti-inflammatory proper-

- ties. *Cell Metab.* 2019; 29: 1363–1375.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.006>.
21. Wang X, Lin L, Lan B, Wang Y, Du L, Chen X et al. IGF2R-initiated proton rechanneling dictates an anti-inflammatory property in macrophages. *Sci Adv.* 2020; 6: eabb7389. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb7389>.
 22. Hu C, Wu Z, Li L. Mesenchymal stromal cells promote liver regeneration through regulation of immune cells. *Int J Biol Sci.* 2020; 16: 893–903. <https://doi.org/10.7150/ijbs.39725>.
 23. Xu C, Yu P, Han X, Du L, Gan J, Wang Y et al. TGF-beta promotes immune responses in the presence of mesenchymal stem cells. *J Immunol.* 2014; 192: 103–109. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302164>.
 24. De Araújo Farias V, Carrillo-Gálvez AB, Martín F, Anderson P. TGF-beta and mesenchymal stromal cells in regenerative medicine, autoimmunity and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 43: 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.06.002>.
 25. Kisseleva T. The origin of fibrogenic myofibroblasts in fibrotic liver. *Hepatology.* 2017; 65: 1039–1043. <https://doi.org/10.1002/hep.28948>.
 26. Bernard NJ. PU.1 pulls the strings in fibrotic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15: 187. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0193-y>.
 27. Wohlfahrt T, Rauber S, Uebe S, Lubber M, Soare A, Eki-ci A et al. PU.1 controls fibroblast polarization and tissue fibrosis. *Nature.* 2019; 566: 344–349. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0896-x>.
 28. Liu Q, Yu J, Wang L, Tang Y, Zhou Q, Ji S et al. Inhibition of PU.1 ameliorates metabolic dysfunction and non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2020; 73: 361–370. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.025>.
 29. Gu L, Xu Q, Cao H. 1,25(OH)₂D₃ protects liver fibrosis through decreasing the generation of TH17 cells. *Med Sci Monit: Int Med J Exp Clin Res.* 2017; 23: 2049–2058. <https://doi.org/10.12659/msm.904271>.
 30. Yokota T, McCourt J, Ma F, Ren S, Li S, Kim TH et al. Type V collagen in scar tissue regulates the size of scar after heart injury. *Cell.* 2020; 182: 545–562.e523. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.030>.
 31. Nishimichi N, Tsujino K, Kanno K, Sentani K, Kobayashi T, Chayama K et al. Induced hepatic stellate cell integrin, α8β1, enhances cellular contractility and TGFβ activity in liver fibrosis. *J Pathol.* 2021; 253: 366–373. <https://doi.org/10.1002/path.5618>.
 32. Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in nonobese NAFLD. *Nat Commun.* 2020; 11: 4982. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18754-5>.
 33. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest.* 2017; 127: 55–64. <https://doi.org/10.1172/jci88881>.
 34. Лебедева ЕИ, Щастный АТ, Бабенко АС. Модель токсического фиброза у крыс линии Wistar: морфологические и молекулярно-генетические параметры точки перехода в цирроз. *Гены и клетки.* 2023; 18 (3): 219–234. *Lebedeva EI, Shastny AT, Babenko AS.* Model of toxic fibrosis in Wistar rats: morphologic and molecular genetic parameters of the transition point into cirrhosis. *Genes and Cells.* 2023; 18 (3): 219–234. <https://doi.org/10.23868/gc546031>.
 35. Alfaifi M, Eom YW, Newsome PN, Baik SK. Mesenchymal stromal cell therapy for liver diseases. *J Hepatol.* 2018; 68: 1272–1285. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.030>.
 36. Cai H, Guo H. Mesenchymal stem cells and their exocytotic vesicles. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (3): 2085. doi: 10.3390/ijms24032085.
 37. Wang X, Wang Y, Lu W, Qu J, Zhang Y, Ye J, Wang X et al. Effectiveness and mechanisms of mesenchymal stem cell therapy in preclinical animal models of hepatic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024; 12: 1424253. doi: 10.3389/fbioe.2024.1424253.
 38. Driscoll J, Patel T. The mesenchymal stem cell secretome as an acellular regenerative therapy for liver disease. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 763–773. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01599-1>.
 39. Adas G, Koc B, Adas M, Duruksu G, Subasi C, Kemik O et al. Effects of mesenchymal stem cells and VEGF on liver regeneration following major resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2016; 401: 725–740. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1380-9>.
 40. Liu H, Wang X, Deng H, Huang H, Liu Y, Zhong Z et al. Integrated Transcriptome and Metabolomics to Reveal the Mechanism of Adipose Mesenchymal Stem Cells in Treating Liver Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (22): 16086. doi: 10.3390/ijms242216086.
 41. Lin F, Chen W, Zhou J, Zhu J, Yao Q, Feng B et al. Mesenchymal stem cells protect against ferroptosis via exosome-mediated stabilization of SLC7A11 in acute liver injury. *Cell Death Dis.* 2022; 13: 271. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04708-w>.
 42. Cheng Y, Wang B, Zhou H, Dang S, Jin M, Shi Y et al. Autophagy is required for maintenance of liver progenitor cell functionality. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 36 (3): 1163–1174. <https://doi.org/10.1159/000430287>.
 43. Lin D, Chen H, Xiong J, Zhang J, Hu Z, Gao J et al. Mesenchymal stem cells exosomal let-7a-5p improve autophagic flux and alleviate liver injury in acute-on-chronic liver failure by promoting nuclear expression of TFEB. *Cell Death Dis.* 2022; 13: 865. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05303-9>.
 44. Zhang Z, Shang J, Yang Q, Dai Z, Liang Y, Lai C et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells ameliorate hepatic fibrosis by inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway and remodeling choline metabolism. *J Nanobiotechnology.* 2023; 21 (1): 29. doi: 10.1186/s12951-023-01788-4.
 45. Yao L, Hu X, Yuan M, Liu P, Zhang Q, Wang Z et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells alleviate liver cirrhosis through the Hippo/YAP/Id1 pathway and macrophage-dependent mechanism. *Int Immunopharmacol.* 2023; 123: 110456. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110456.
 46. Liu H, Huang H, Liu Y, Yang Y, Deng H, Wang X et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit hepatic stellate cells activation to alleviate liver fibrosis via Hip-

- po pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2024; 15 (1): 378. doi: 10.1186/s13287-024-03988-7.
47. Zhang LT, Peng XB, Fang XQ, Li JF, Chen H, Mao XR. Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit proliferation of hepatic stellate cells *in vitro*. *Int J Mol Med.* 2018; 41: 2545–52. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3500>.
 48. Gan L, Zheng L, Yao L, Lei L, Huang Y, Zeng Z, Fang N. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells improve liver fibrosis by regulating the miR-20a-5p/TGFBR2 axis to affect the p38 MAPK/NF- κ B pathway. *Cytokine.* 2023; 172: 156386. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156386.
 49. Zong R, Zheng Y, Yan Y, Sun W, Kong L, Huang Y et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis by targeting Hedgehog/SMO signaling. *Hepatol Int.* 2024; 18 (6): 1781–1791. doi: 10.1007/s12072-024-10717-y.
 50. Basalova N, Sagaradze G, Arbatskiy M, Evtushenko E, Kulebyakin K, Grigorieva O et al. Secretome of mesenchymal stromal cells prevents myofibroblasts differentiation by transferring fibrosis-associated microRNAs within extracellular vesicles. *Cells.* 2020; 9: 1272. <https://doi.org/10.3390/cells9051272>.
 51. Liu P, Yao L, Hu X, Wang Z, Xiong Z, Jiang Y. Recent advances in the immunomodulation mechanism of mesenchymal stem cell therapy in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023; 38 (7): 1099–1106. doi: 10.1111/jgh.16247.
 52. Feng X, Feng B, Zhou J, Yang J, Pan Q, Yu J et al. Mesenchymal stem cells alleviate mouse liver fibrosis by inhibiting pathogenic function of intrahepatic B cells. *Hepatology.* 2024; 10.1097. doi: 10.1097/HEP.0000000000000831.
 53. Liu K, Wang FS, Xu R. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18: 38–44. doi: 10.1038/s41423-020-00560-0.
 54. Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, Wang Y. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14 (8): 493–507. doi: 10.1038/s41581-018-0023-5.
 55. Yang H, Sun J, Li Y, Duan WM, Bi J, Qu T. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells suppress proliferation of PHA-activated lymphocytes *in vitro* by inducing CD4(+)CD25(high)CD45RA(+) regulatory T cell production and modulating cytokine secretion. *Cell Immunol.* 2016; 302: 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.01.002>.
 56. Wu HW, Chen HD, Chen YH, Mao XL, Feng YY, Li SW, Zhou XB. The effects of programmed cell death of mesenchymal stem cells on the development of liver fibrosis. *Stem Cells Int.* 2023; 11: 4586398. doi: 10.1155/2023/4586398.
 57. Zheng Q, Zhang S, Guo WZ, Li XK. The unique immunomodulatory properties of MSC-derived exosomes in organ transplantation. *Front Immunol.* 2021; 12: 659621. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.659621>.
 58. Elzainy A, El Sadik A, Altoawayan WM. Comparison between the Regenerative and Therapeutic Impacts of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Adipose Mesenchymal Stem Cells Pre-Treated with Melatonin on Liver Fibrosis. *Biomolecules.* 2024; 14 (3): 297. doi: 10.3390/biom14030297.
 59. Ding F, Liu Y, Li J, Wei X, Zhao J, Liu X, Zhang L. TC14012 enhances the anti-fibrosis effects of UC-MSCs on the liver by reducing collagen accumulation and ameliorating inflammation. *Stem Cell Res Ther.* 2024; 15 (1): 44. doi: 10.1186/s13287-024-03648-w.
 60. Jin M, Yi X, Zhu X, Hu W, Wang S, Chen Q et al. Schisandrin B promotes hepatic differentiation from human umbilical cord mesenchymal stem cells. *iScience.* 2024; 27 (2): 108912. doi: 10.1016/j.isci.2024.108912.
 61. Shams S, Mohsin S, Nasir GA, Khan M, Khan SN. Mesenchymal stem cells pretreated with HGF and FGF4 can reduce liver fibrosis in mice. *Stem Cells Int.* 2015; 2015: 747245. <https://doi.org/10.1155/2015/747245>.
 62. Mortezaee K, Khanlarkhani N, Sabbaghziarani F, Nekoonam S, Majidpoor J, Hosseini A et al. Preconditioning with melatonin improves therapeutic outcomes of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in targeting liver fibrosis induced by CCl₄. *Cell Tissue Res.* 2017; 369: 303–312. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2604-1>. (Retraction published *Cell Tissue Res.* 2025 Feb 17. doi: 10.1007/s00441-025-03959-1).
 63. Iqbal M, Shams S, Rafiq H, Khan M, Khan S, Sadique Khattak U et al. Combinatorial therapeutic potential of stem cells and benzimidazol derivatives for the reduction of liver fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (2): 306. doi: 10.3390/ph16020306.
 64. Fathy M, Okabe M, M Othman E, Saad Eldien HM, Yoshida T. Preconditioning of adipose-derived mesenchymal stem-like cells with eugenol potentiates their migration and proliferation *in vitro* and therapeutic abilities in rat hepatic fibrosis. *Molecules.* 2020; 25 (9): 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25092020>.
 65. Baig MT, Ghufuran H, Mehmood A, Azam M, Humayun S, Riazuddin S. Vitamin E pretreated Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells attenuate CCl₄-induced hepatocyte injury *in vitro* and liver fibrosis *in vivo*. *Biochem Pharm.* 2021; 186: 114480. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114480>.
 66. Lai YJ, Sung YT, Lai YA, Chen LN, Chen TS, Chien CT. L-Theanine-treated adiposederived mesenchymal stem cells alleviate the cytotoxicity induced by N-nitrosodiethylamine in liver. *Tissue Eng Regen Med.* 2022; 19: 1207–1221. <https://doi.org/10.1007/s13770-022-00472-2>.
 67. Shivaramu S, Maiti SK, Banu SA, Kalaiselvan E, Sharrun K, Mishra M et al. Synergistic hepatoprotective effects of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma in a rat model of bile duct ligation-induced liver cirrhosis. *Cells.* 2024; 13 (5): 404. doi: 10.3390/cells13050404.
 68. Amansyah F, Budu B, Achmad MH, Daud NMAS, Putra A, Massi MN et al. Secretome of Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Promotes Liver Regeneration and Anti-Fibrotic Effect in Liver Fibrosis Animal Model. *Pak J Biol Sci: PJBS.* 2024; 27 (1): 18–26. doi: 10.3923/pjbs.2024.18.26.

69. Xie Y, Yao J, Yan M, Lin Y, Wei J, Wang H et al. Pretreatment of UC-MSCs with IFN- α 2 improves treatment of liver fibrosis by recruiting neutrophils. *J Transl Med.* 2023; 21 (1): 832. doi: 10.1186/s12967-023-04732-0.
70. Liu C, Zhang YS, Chen F, Wu XY, Zhang BB, Wu ZD, Lei JX. Immunopathology in schistosomiasis is regulated by TLR2,4- and IFN- γ -activated MSC through modulating Th1/Th2 responses. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11: 217. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01735-2>.
71. Xu Y, Wang XS, Zhou XL, Lu WM, Tang XK, Jin Y, Ye JS. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis need «partner»: Results based on a meta-analysis of preclinical studies. *World J Gastroenterol.* 2024; 30 (32): 3766–3782. doi: 10.3748/wjg.v30.i32.3766.
72. Moon SH, Lee CM, Park SH, Jin Nam M. Effects of hepatocyte growth factor gene-transfected mesenchymal stem cells on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. *Growth Factors.* 2019; 37: 105–119. <https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1652399>.
73. Lou G, Yang Y, Liu F, Ye B, Chen Z, Zheng M, Liu Y. MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2017; 21: 2963–2973. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13208>.
74. Choi JS, Jeong IS, Han JH, Cheon SH, Kim SW. IL-10-secreting human MSCs generated by TALEN gene editing ameliorate liver fibrosis through enhanced anti-fibrotic activity. *Biomater Sci.* 2019; 7: 1078–1087. <https://doi.org/10.1039/c8bm01347k>.
75. Zhang X, Hu MG, Pan K, Li CH, Liu R. 3D spheroid culture enhances the expression of antifibrotic factors in human adipose-derived MSCs and improves their therapeutic effects on hepatic fibrosis. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 4626073. <https://doi.org/10.1155/2016/4626073>.
76. Takahashi Y, Yuniartha R, Yamaza T, Sonoda S, Yamaza H, Kirino K et al. Therapeutic potential of spheroids of stem cells from human exfoliated deciduous teeth for chronic liver fibrosis and hemophilia A. *Pediatr Surg Int.* 2019; 35: 1379–1388. <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04564-4>.
77. Lee S, Kim HS, Min BH, Kim BG, Kim SA, Nam H et al. Enhancement of antiinflammatory and immunomodulatory effects of adipose-derived human mesenchymal stem cells by making uniform spheroid on the new nanopatterned plates. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 552: 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.026>.
78. Li S, Fu X, Wang J, Yang H, Wang D, Dong X et al. Therapeutic efficacy and *in vivo* distribution of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell spheroids transplanted via B-Ultrasound-guided percutaneous portal vein puncture in rhesus monkey models of liver fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2024; 15 (1): 315. doi: 10.1186/s13287-024-03934-7.
79. Shagidulin M, Onishchenko N, Sevastianov V, Krashennnikov M, Lyundup A, Nikolskaya A et al. Experimental Correction and Treatment of Chronic Liver Failure Using Implantable Cell-Engineering Constructs of the Auxiliary Liver Based on a Bioactive Heterogeneous Biopolymer Hydrogel. *Gels.* 2023; 9 (6): 456. <https://doi.org/10.3390/gels9060456>.
80. Shagidulin M, Onishchenko N, Grechina A, Nikolskaya A, Krashennnikov M, Lyundup A et al. Recombinant spidroin microgel as the base of cell-engineered constructs mediates liver regeneration in rat. *Polymers (Basel).* 2022; 14 (15): 3179. <https://doi.org/10.3390/polym14153179>.
81. Шәғидүлін МЮ, Онищенко НА, Басок ЮБ, Григорьев АМ, Кириллова АД, Немец ЕА и др. Функциональная эффективность клеточно-инженерной конструкции печени на основе тканеспецифического матрикса (экспериментальная модель хронической печеночной недостаточности). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (4): 89–97. Shagidulin MYu, Onishchenko NA, Basok YuB, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA et al. Functional efficiency of cell-engineered liver constructs based on tissue-specific matrix (experimental model of chronic liver failure). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (4): 89–97. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-89-97>.
82. Itaba N, Noda I, Oka H, Kono Y, Okinaka K, Yokobata T et al. Hepatic cell sheets engineered from human mesenchymal stem cells with a single small molecule compound IC-2 ameliorate acute liver injury in mice. *Regen Ther.* 2018; 9: 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2018.07.001>.
83. Fukushima K, Itaba N, Kono Y, Okazaki S, Enokida S, Kuranobu N et al. Secreted matrix metalloproteinase-14 is a predictor for antifibrotic effect of IC-2-engineered mesenchymal stem cell sheets on liver fibrosis in mice. *Regen Ther.* 2021; 18: 292–301. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.08.004>.
84. Itaba N, Kono Y, Watanabe K, Yokobata T, Oka H, Osaki M et al. Reversal of established liver fibrosis by IC-2-engineered mesenchymal stem cell sheets. *Sci Rep.* 2019; 9: 6841. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43298-0>.
85. 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 Culturing of Mammalian Cells. *Gels.* 2022; 8 (11): 695. doi: 10.3390/gels8110695.
86. Basok YuB, Grigoriev AM, Lozinsky VI, Kirsanova LA, Kulakova VK, Podorozhko EA et al. Cryogenically Structured Extracellular Matrix Mimetic Based on a Concentrated Collagen-Containing Solution. *Inorg Mater Appl Res.* 2024; 15: 358–366. <https://doi.org/10.1134/S2075113324020096>.

Статья поступила в редакцию 11.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 11.04.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-125-132

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ СВОЙСТВ ШЕЛКОВЫХ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ

Е.И. Подболотова^{1, 2}, А.Р. Пащутин^{1, 2}, Н.В. Грудинин¹, Е.А. Волкова¹, О.И. Агапова¹, А.Е. Ефимов¹, И.И. Агапов¹

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

² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Российская Федерация

Шелк является перспективным природным биоматериалом, обладающим уникальным сочетанием механической прочности, биосовместимости и управляемой деградации, что делает его особенно привлекательным для создания скаффолдов для клинической практики. В данной работе исследовано влияние степени обработки шелковых тканей на морфологические и механические характеристики полученных скаффолдов. Установлено, что изменение режимов обработки позволяет получать материалы с заданными свойствами – от плотных и прочных до пористых и быстро биодеградирующих структур. Образцы с высокой плотностью («Фиброплен-Атлас») демонстрировали значительную механическую устойчивость и перспективны для применения в хирургии зон с высокой нагрузкой (связки, фасции, сухожилия). Более рыхлые и пористые скаффолды («Фиброплен-Газ») характеризовались ускоренной деградацией и подходят для задач регенерации мягких тканей. Таким образом, полученные материалы демонстрируют потенциал для персонализированного подбора скаффолдов в зависимости от клинических задач, требующих определенного баланса между механической стабильностью и скоростью биодеградации.

Ключевые слова: фиброин шелка, механические свойства, тканевая инженерия, биоматериалы.

SILK-BASED SCAFFOLDS FOR TISSUE ENGINEERING AND RECONSTRUCTIVE SURGERY: MECHANICAL AND STRUCTURAL PROPERTIES

E.I. Podbolotova^{1, 2}, A.R. Pashutin^{1, 2}, N.V. Grudinin¹, E.A. Volkova¹, O.I. Agapova¹, A.E. Efimov¹, I.I. Agapov¹

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

² Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russian Federation

Silk is a promising natural biomaterial that combines mechanical strength, biocompatibility, and controlled biodegradation, making it highly suitable for scaffold creation for clinical practice. This study investigates how different processing methods influence the morphological and mechanical characteristics of silk-based scaffolds. The findings showed that varying the processing conditions facilitates the production of materials with tailored properties, ranging from dense, mechanically robust structures to porous, rapidly degradable scaffolds. High-density samples (Fibroplene-Atlas) exhibited substantial mechanical stability, making them promising candidates for surgical applications in mechanically demanding areas such as ligaments, fascia, and tendons. In contrast, more porous scaffolds (Fibroplene-Gas) demonstrated accelerated biodegradation, which is advantageous for soft tissue regeneration. These results highlight the potential of silk scaffolds for personalized applications, where the balance between mechanical stability and biodegradation rate can be adjusted according to specific clinical needs.

Keywords: silk fibroin, mechanical properties, tissue engineering, biomaterials.

Для корреспонденции: Агапов Игорь Иванович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 231-60-42. E-mail: igor_agapov@mail.ru

Corresponding author: Igor Agapov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (495) 231-60-42. E-mail: igor_agapov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается стремительное развитие биомедицинских технологий, направленных на восстановление и замену поврежденных тканей и органов. Ключевым элементом в этих технологиях являются биоматериалы, которые служат основой для создания имплантатов, скаффолдов и других медицинских изделий. Эффективность использования таких материалов определяется их биосовместимостью, биоразлагаемостью, и что особенно важно, механическими свойствами, такими как прочность, эластичность и устойчивость к физиологическим нагрузкам, соответствующими требованиям конкретных клинических применений [1, 2]. Эти свойства напрямую влияют на интеграцию имплантата в тканевую среду, его функциональную долговечность и эффективность регенерации [3, 4].

Например, в области регенеративной медицины и тканевой инженерии скаффолды должны обладать механической стабильностью, достаточной для сохранения архитектуры дефекта и обеспечения клеточной поддержки до завершения регенеративных процессов. При этом требуемый уровень прочности существенно варьирует в зависимости от анатомической локализации: для замещения сухожилий, связок или фасциальных структур необходимы плотные и прочные материалы с длительным временем резорбции, в то время как в тканевой инженерии предпочтительны более эластичные и быстро разрушающиеся матрицы [5, 6].

Фиброин шелка, извлекаемый из коконов тутового шелкопряда *Bombyx mori*, представляет собой перспективный природный полимер, активно исследуемый в последние годы как основа для создания биосовместимых и биоразлагаемых матриц в регенеративной медицине и тканевой инженерии [7–10]. Высокая механическая прочность, возможность модификации, а также отсутствие иммуногенности делают шелк универсальным материалом для широкого спектра медицинских применений – от замещения тканей до временных матриц, способствующих восстановлению собственных биологических структур [11].

Фиброин шелка представляет собой макромолекулу с упорядоченной архитектурой, в которой чередуются участки с высокой степенью кристалличности (в основном β -структуры) и менее упорядоченные аморфные зоны. Кристаллические области формируют прочный структурный каркас, обеспечивая высокую механическую прочность и устойчивость к биодеградации, тогда как аморфные участки отвечают за гибкость и эластичность материала [12]. Баланс между этими доменами определяет совокупные физико-механические характеристики фиброина,

которые могут целенаправленно регулироваться за счет изменения условий обработки.

Фиброин не вызывает выраженной воспалительной реакции *in vivo* и способствует клеточной адгезии и пролиферации, особенно при дополнительной модификации поверхности или включении биологически активных компонентов [13–17].

Одним из ключевых преимуществ шелка является его универсальность и технологическая гибкость: изменение условий обработки (например, растворителей, времени экстракции, термической и механической модификации) позволяет целенаправленно варьировать морфологию, степень кристалличности, пористость, скорость биодеградации и механические параметры материала [18, 19]. Благодаря такому контролю над свойствами скаффолды из натурального шелка могут быть адаптированы под широкий спектр клинических задач.

Настоящее исследование направлено на установление взаимосвязи между степенью обработки шелковых тканевых скаффолдов и изменением их механических и морфологических характеристик. Основная цель – определить, каким образом различные варианты подготовки материала влияют на свойства получаемых скаффолдов, с тем чтобы обосновать выбор оптимальных параметров для создания биоматериалов, соответствующих требованиям различных клинических сценариев. Это позволит целенаправленно подбирать тип скаффолда – от прочных, медленно резорбируемых конструкций до пористых и быстро биодеградируемых матриц – в зависимости от специфики предполагаемого применения в хирургической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение образцов

Для получения биодеградируемых скаффолдов использовали ткани из натурального шелка (декларация о соответствии ЕАС N RU Д-СН.РА09.В.91575/23, Tianjin Textile Industrial Supply And Sale Co., Ltd, Китай). В исследовании применяли два типа шелковых тканей, отличающихся по плотности: 15 и 155 г/м². Образцы подготавливали согласно ранее описанным методам [20–22]. Процесс подготовки включал несколько стадий. Первоначально ткань кипятили на водяной бане в 0,25% водном растворе бикарбоната натрия в течение 40 минут, после чего тщательно промывали в дистиллированной воде. Далее проводили повторное кипячение в свежем растворе в течение 30 минут. Указанную процедуру повторяли три раза с целью полного удаления серицина. После обработки образцы сушили при комнатной температуре на воздухе до постоянного веса. Образцы обозначались как «Фиброплен-Газ» (15 г/м²) и «Фиброплен-Атлас»

(155 г/м²) и использовались в качестве модельных скаффолдов для последующего исследования.

Получение раствора

Очищенные ткани растворяли в смеси дистиллированной воды, 95% этанола и хлорида кальция (Sharlab S.L., Испания) в молярном соотношении 8 : 2 : 1 соответственно. Объем раствора рассчитывали из соотношения 1 мл реакционной смеси на 200 мг фиброина. Растворение проводили в закрытых пробирках при температуре 90 °С в течение 40 минут с постоянным перемешиванием до получения однородного раствора. Полученный раствор подвергали очистке от хлорида кальция и этанола методом диализа против дистиллированной воды. Диализ проводили при температуре 20 °С, осуществляя десятикратную смену воды с интервалами по 30 минут между заменами. После завершения диализа раствор дополнительно очищали от нерастворимых частиц путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут с использованием центрифуги SIGMA 6K10 2000W (Sigma, Германия). Полученный раствор использовался для масс-спектрометрического анализа с целью подтверждения его белкового состава, оценки чистоты и пригодности материала для дальнейшего применения.

Масс-спектрометрия

Аликвота раствора, содержащая 20 мкг общего белка, была высушена в центрифужном вакуумном концентраторе SpeedVac (Savant, Франция) и ресуспендирована в 20 мкл буфера, содержащего 100 мМ Tris-HCl (pH 8,5), 1% дезоксихолата натрия, 10 мМ TCEP и 20 мМ 2-хлорацетамида. Смесь инкубировали при 85 °С в течение 10 минут с последующим охлаждением до комнатной температуры. К раствору добавляли 0,4 мкг трипсина в 10 мкл 100 мМ Tris-HCl (pH 8,5), и реакционную смесь инкубировали при 37 °С на ночь. Реакцию останавливали добавлением равного объема 2% трифторацетата, после чего пептиды очищали методом твердофазной экстракции на микроколонке SDB-RPS StageTip, изготовленной из наконечника для автоматической пипетки и мембраны SDB-RPS (3M, США). Колонку последовательно промывали смесью 1% TFA с этилацетатом и 0,2% TFA, затем пептиды элюировали раствором, содержащим 5% гидроксида аммония и 60% ацетонитрила, после чего элюат высушивали досуха и хранили при –80 °С. Перед анализом пептиды растворяли в 0,1% TFA с 2% ацетонитрила в воде. Хромато-масс-спектрометрический анализ выполняли с использованием системы Ultimate 3000 Nano LC (Thermo Fisher Scientific), соединенной с масс-спектрометром Orbitrap Lumos Tribrid (Thermo Fisher Scientific) через наноэлектроспрейный источник. Пептиды загружали на предколонку, упакованную сорбентом Reprosil-Pur

C18-AQ 5 мкм, и разделяли на аналитической колонке из плавленного кварца, упакованной сорбентом Reprosil-PUR C18-AQ 1,9 мкм. Хроматографическое разделение проводили при комнатной температуре с использованием градиента растворителей: 0,1% муравьиной кислоты в воде (элюент А) и 80% ацетонитрила с 0,1% муравьиной кислоты (элюент В). Пептиды элюировали линейным градиентом от 3% до 99% элюента В за 37 минут при скорости потока 500 нл/мин. Масс-спектрометр работал в режиме DDA с разрешением MS1 – 60 000, диапазоном 350–1600 m/z, фрагментацией HCD при энергии 30% и разрешением MS2 – 15 000. Обработка данных проводилась с помощью программ MaxQuant v. 2.4.2.0 и Perseus v. 2.0.10.0. Поиск осуществляли против базы белковых последовательностей *Bombyx mori* (Uniprot, версия от 04.2025) с использованием стандартных настроек MaxQuant, включая трипсиновую специфичность, максимум два пропущенных сайта гидролиза, переменные модификации Met (окисление) и N-концевое ацетилирование, фиксированное карбамидометилирование Cys, порог FDR 1% на уровне пептидов и белков. Дальнейший анализ выполняли в программе Perseus, где из результатов исключали контаминанты, реверсные последовательности и белки, идентифицированные только по сайту. Для относительной количественной оценки использовали алгоритм relative iBAQ.

Получение модифицированных образцов

Образцы «Фиброплен-Газ» и «Фиброплен-Атлас» подвергали инкубации в водно-спиртовом растворе хлорида кальция (CaCl₂) в молярном соотношении CaCl₂ : этанол : вода = 1 : 2 : 8 при температуре 46 °С. Обработку проводили до полной потери тканью целостности. Время, необходимое для полной деструкции, составляло 7 часов для образцов «Фиброплен-Газ» и 4,5 часа для «Фиброплен-Атлас». Его принимали за 100% деструкции. На основании этих значений рассчитывали время инкубации, соответствующее различным степеням деструкции (20, 40, 60 и 80%). По завершении обработки образцы тщательно промывали дистиллированной водой для удаления остатков реактивов и сушили при комнатной температуре на воздухе до постоянного веса. Скаффолды стерилизовали при 126 °С на протяжении 30 минут в автоклаве Sanyo MLS-3020U (Sanyo, Япония). Полученные скаффолды с разной степенью обработки обозначали числовыми индексами, соответствующими проценту деструкции ткани.

Сканирующая электронная микроскопия

Для сравнения структурных особенностей образцов с разной степенью обработки и выявления изменений поверхности и микроструктуры, возникающих в результате модификации тканей, образцы изучали

методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Образцы подвергали обезвоживанию путем последовательного переноса в растворы этанола с возрастающей концентрацией – 10, 20, 50, 70 и 95%, по 30 минут в каждом растворе. После этого образцы наносили на предметное стекло и сушили в вакууме в течение 1 часа с использованием камеры системы напыления с ротационным насосом Q150R ES (Quorum Technologies, Великобритания). Высушенные образцы покрывали слоем золота толщиной 5 нм в атмосфере аргона при ионном токе 20 мА и давлении 1 мбар с использованием той же системы Q150R ES (Quorum Technologies, Великобритания). Анализ проводили с помощью растрового электронного микроскопа Tescan Vega3 SBU (Tescan, Чехия) при напряжении 30 кВ. Съемка осуществлялась с использованием программного обеспечения VegaTC (Tescan, Чехия).

Механические свойства образцов

Для оценки прочностных характеристик шелковых образцов проводили испытания на растяжение с использованием универсальной разрывной машины И1158М-2 (Точприбор, Россия). От каждого типа ткани подготавливали по пять прямоугольных образцов размером 8×2,5 см. Образцы закрепляли в зажимах прибора и подвергали растяжению при скорости 50 мм/мин до момента их разрушения. В процессе испытаний фиксировали зависимость между прикладываемой нагрузкой и деформацией. По максимальной нагрузке и соответствующему удлинению рассчитывали прочность на разрыв.

Обработка данных

Все количественные данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения (M ± SD). Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Значения считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Обработка данных и построение графиков проводились с использованием программы OriginPro (OriginLab Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Масс-спектрометрический анализ

При помощи масс-спектрометрического анализа образца раствора фиброина, полученного из ткани атласа, отмытой от серицина, было обнаружено 50 групп белковых последовательностей шелка вида *Bombyx mori* (в соответствии с базой данных Uniprot, версия от 04.2025). Идентификация и квантификация белков с использованием программного пакета MaxQuant показала, что более 97% по молярной концентрации белков приходится на легкую

(42,3%) и тяжелую (48,8%) цепи фиброина, а также фиброгексамерин (Fibrohexamerin, P25) (6,1%), что соответствует нативному белковому составу раствора фиброина, получаемого из коконов *Bombyx mori*.

Результат указывает на высокую степень сохранности нативной структуры шелка и подтверждает, что раствор содержит преимущественно чистый фиброин. Таким образом, можно заключить, что применяемые тканевые матрицы после предварительной обработки сохраняют состав, характерный для природного фиброина, и могут использоваться в качестве основы для создания биосовместимых скаффолдов.

Морфология тканей

СЭМ-анализ образцов всех серий продемонстрировал четкую зависимость микроструктурных характеристик ткани от степени модификации. В образцах без обработки наблюдалась плотная, упорядоченная структура волокон. Волокна имели гладкую поверхность, сохраняли целостность и пространственную организацию, особенно выраженную в образцах с более плотным переплетением («Фиброплен-Атлас»). По мере увеличения степени обработки (от 20 до 80%) отмечались выраженные структурные изменения: поверхность волокон становилась шероховатой, появлялись признаки локальной деструкции, распушения, а также участки истончения. Формировались разрывы в волокнистой сети. При высокой степени модификации структура становилась менее упорядоченной, а ткань – более пористой и хрупкой (рис. 1).

Механические свойства

Испытания механических свойств образцов выявили значительные различия в прочностных характеристиках, что обусловлено различиями в плотности и структуре тканей. Образцы «Фиброплен-Атлас» (A0) продемонстрировали максимальную разрывную силу на уровне $34,67 \pm 2,80$ МПа (рис. 2), что значительно превосходит значения для образцов с различной степенью модификации (A20, A40, A60, A80), у которых прочность варьировала от $28,11 \pm 2,30$ до $15,04 \pm 1,30$ МПа. В случае менее плотной ткани «Фиброплен-Газ» максимальная разрывная сила была существенно ниже – $9,01 \pm 0,80$ МПа для необработанного образца (Г0), с уменьшением до $7,86 \pm 0,70$ МПа при максимальной степени модификации (Г80) (табл.).

Для образцов «Фиброплен-Атлас» была отмечена четкая и статистически значимая ($p < 0,05$) обратная зависимость прочности от степени обработки. С увеличением времени инкубации в растворе хлорида кальция и спиртовой смеси происходило постепенное снижение механической прочности, что указывает на структурную деградацию фиброиновой матрицы. Аналогичная тенденция наблюдалась и для

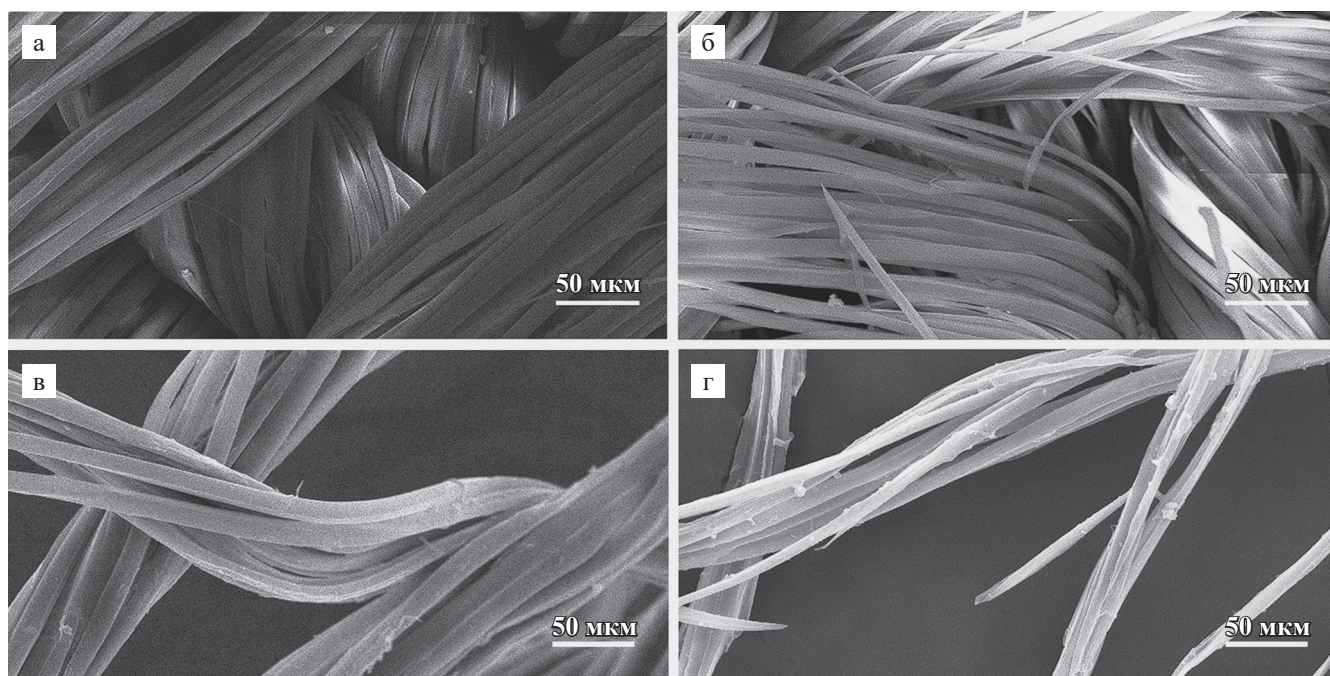


Рис. 1. Морфология поверхности шелковых тканей по данным СЭМ при различной степени обработки: а – «Фиброплен-Атлас»; б – «Фиброплен-Атлас 80»; в – «Фиброплен-Газ»; г – «Фиброплен-Газ 80»

Fig. 1. Surface morphology of silk fabrics at different processing levels, according to scanning electron microscopy (SEM): а – Fibroplene-Atlas; б – Fibroplene-Atlas 80; в – Fibroplene-Gas; г – Fibroplene-Gas 80

Таблица

Разрывная сила тканей в зависимости от степени модификации
Tensile strength of silk scaffolds at different degrees of modification

Образец	Разрывная сила, МПа
A0	$34,67 \pm 2,80$
A20	$28,11 \pm 2,30$
A40	$21,30 \pm 1,90$
A60	$17,68 \pm 1,50$
A80	$15,04 \pm 1,30$

Образец	Разрывная сила, МПа
Г0	$9,01 \pm 0,80$
Г20	$8,97 \pm 0,80$
Г40	$8,12 \pm 0,70$
Г60	$7,32 \pm 0,65$
Г80	$7,86 \pm 0,70$

«Фиброплен-Газ», хотя с учетом большей вариабельности данных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уменьшение прочностных характеристик с увеличением степени обработки связано с частичной деструкцией белковой матрицы фиброина, что приводит к снижению механической стабильности скаффолдов. Такая тенденция хорошо согласуется с данными из литературы: например, недавние исследования [20, 22] продемонстрировали, что обработка шелка существенно уменьшает прочность материала, одновременно ускоряя его биodeградацию.

Образцы «Фиброплен-Атлас» с высокой плотностью демонстрируют лучшие механические свойства, что делает их пригодными для использования в хирургии при необходимости длительной механической поддержки тканей. Так, такие скаффолды могут

применяться для восстановления сухожилий, фасций и других структур, подвергающихся значительным нагрузкам, где требуется сохранение стабильности каркаса на протяжении длительного времени после операции, например, в ортопедии и реконструктивной хирургии. В частности, шелковые матрицы с высокой прочностью уже используются при лечении ротаторной манжеты плеча и хирургической реконструкции связок колена, где требуются длительная стабильность и сопротивление нагрузкам [23–26].

В то же время образцы «Фиброплен-Газ» с рыхлой и пористой структурой обладают меньшей механической прочностью, но более высокой скоростью биodeградации, что делает их оптимальными для хирургии мягких тканей. Такие материалы могут применяться в регенеративной медицине – например, для покрытия ран, лечения ожогов, а также в пластической хирургии при создании временных матриц для ускоренного роста эпителия и сосудов.

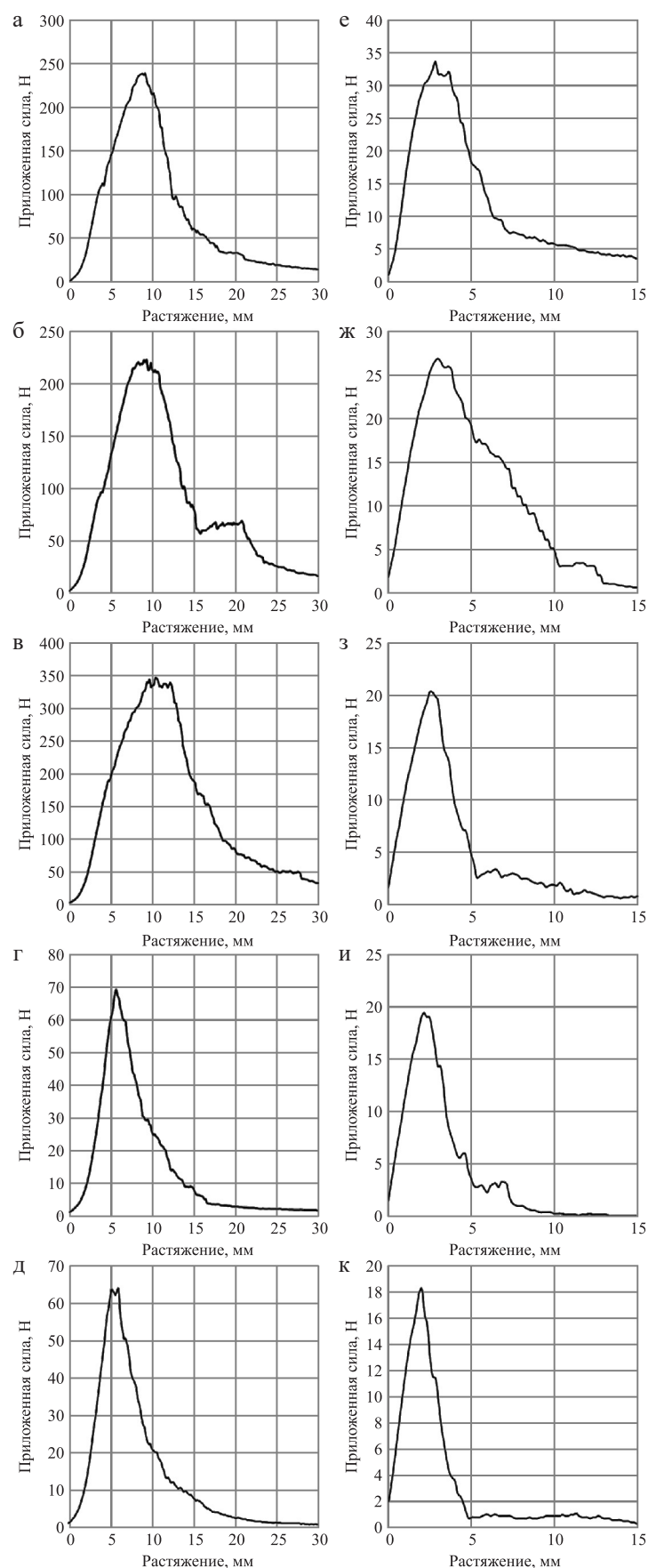


Рис. 2. График зависимости разрывной силы от времени от начала испытания для образцов А0–А80 (а–д) и Г0–Г80 (е–к). Максимальное значение принимается за силу разрыва ткани

Fig. 2. Dependence of breaking force on time from the start of testing for silk scaffold samples A0–A80 (a–d) and G0–G80 (e–k). The maximum recorded value is taken as the breaking force of the scaffold

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование продемонстрировало, что физико-химическая обработка шелковых тканей оказывает значительное влияние на их морфологические и механические свойства, обуславливая формирование различных архитектурных типов скаффолдов. Варьирование параметров обработки позволило получить биоматериалы с контролируемой степенью деструкции белковой матрицы, что непосредственно отразилось на их прочностных характеристиках и предполагаемой кинетике биодеградации.

Скаффолды высокой плотности, полученные из материалов типа «Фиброплен-Атлас», характеризуются выраженной механической прочностью и структурной стабильностью, что обуславливает их перспективность для клинического применения в условиях, требующих длительной поддержки тканей. Напротив, образцы с менее плотной архитектурой («Фиброплен-Газ») демонстрируют сниженные показатели прочности, но повышенную скорость биодеградации, что делает их более подходящими для применения в области тканевой инженерии и регенеративной хирургии, включая лечение хронических ран, ожогов и создание матриц.

Таким образом, разработанные шелковые скаффолды обладают потенциалом для адаптивного применения в клинической практике, где выбор материала может осуществляться с учетом необходимых биомеханических требований и временных характеристик тканевой регенерации. Полученные результаты подтверждают возможность направленного регулирования свойств шелковых биоматериалов в зависимости от терапевтических задач.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Р.Х. Зиганшину за помощь в проведении масс-спектрометрических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wang L, Wang C, Wu S, Fan Y, Li X. Influence of mechanical properties of biomaterials on degradability, cell behaviors and signaling pathways: current progress and challenges. *Biomater Sci*. 2020 May 21; 8 (10): 2714–2733. doi: 10.1039/d0bm00269k.
2. Binyamin G, Shafi BM, Mery CM. Biomaterials: A primer for surgeons. *Semin Pediatr Surg*. 2006 Nov; 15 (4): 276–283. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2006.07.007.
3. O'Brien FJ. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*. 2011; 14 (3): 88–95. doi: 10.1016/S1369-7021(11)70058-X.
4. Efimov AE, Agapova OI, Safonova LA, Bobrova MM, Parfenov VA, Koudan EV et al. 3D scanning probe nanotomography of tissue spheroid fibroblasts interacting with electrospun polyurethane scaffold. *Express Polymer Letters*. 2019; 13 (7): 632–641. doi: 10.3144/expresspolymlett.2019.53.
5. Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur Spine J*. 2008 Dec; 17 (Suppl 4): 467–479. doi: 10.1007/s00586-008-0745-3.
6. Suamte L, Tirkey A, Barman J, Jayasekhar Babu P. Various manufacturing methods and ideal properties of scaffolds for tissue engineering applications. *Smart Materials in Manufacturing*. 2023; 1: 100011. doi: 10.1016/j.smmf.2022.100011.
7. Подболотова ЕИ, Аганова ОИ. Биodeградируемые изделия из натурального шелка для регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (4): 157–165. Podbolotova EI, Agapova OI. Biodegradable silk-based products for regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (4): 157–165. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2024-4-157-165.
8. Prokudina ES, Senokosova EA, Antonova LV, Krivkina EO, Velikanova EA, Akentieva TN et al. New Tissue-Engineered Vascular Matrix Based on Regenerated Silk Fibroin: *in vitro* Study. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2023; 15 (4): 41–48. doi: 10.17691/stm2023.15.4.04. PMID: 38434192.
9. Mantry S, Silakabattini K, Das PK, Sankaraiah J, Barik CS, Panda S et al. Silk fibroin: An innovative protein macromolecule-based hydrogel/ scaffold revolutionizing breast cancer treatment and diagnosis – Mechanisms, advancements, and targeting capabilities. *Int J Biol Macromol*. 2025 Apr 5; 309 (Pt 2): 142870. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142870. PMID: 40194579.
10. Sun W, Gregory DA, Tomeh MA, Zhao X. Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2; 22 (3): 1499. doi: 10.3390/ijms22031499. PMID: 33540895.
11. De Giorgio G, Matera B, Vurro D, Manfredi E, Galstyan V, Tarabella G et al. Silk Fibroin Materials: Biomedical Applications and Perspectives. *Bioengineering (Basel)*. 2024 Feb 9; 11 (2): 167. doi: 10.3390/bioengineering11020167. PMID: 38391652.
12. Qi Y, Wang H, Wei K, Yang Y, Zheng RY, Kim IS, Zhang KQ. A Review of Structure Construction of Silk Fibroin Biomaterials from Single Structures to Multi-Level Structures. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 3; 18 (3): 237. doi: 10.3390/ijms18030237. PMID: 28273799.
13. Tian Z, Chen H, Zhao P. Compliant immune response of silk-based biomaterials broadens application in wound treatment. *Front Pharmacol*. 2025 Feb 12; 16: 1548837. doi: 10.3389/fphar.2025.1548837.
14. Jacobsen MM, Li D, Rim NG, Backman D, Smith ML, Wong JY. Silk-fibronectin protein alloy fibres support cell adhesion and viability as a high strength, matrix fibre analogue. *Sci Rep*. 2017 Apr 5; 7: 45653. doi: 10.1038/srep45653.

15. Safonova L, Bobrova M, Efimov A, Lyundup A, Agapova O, Agapov I. A Comparative Analysis of the Structure and Biological Properties of Films and Microfibrous Scaffolds Based on Silk Fibroin. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 26; 13 (10): 1561. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101561>.
16. Safonova L, Bobrova M, Efimov A, Davydova L, Tenchurin T, Bogush V et al. Silk Fibroin/Spidroin Electrospun Scaffolds for Full-Thickness Skin Wound Healing in Rats. *Pharmaceutics*. 2021 Oct 15; 13 (10): 1704. doi: 10.3390/pharmaceutics13101704.
17. Gavrilova NA, Borzenok SA, Revishchin AV, Tishchenko OE, Ostrovkiy DS, Bobrova MM et al. The effect of biodegradable silk fibroin-based scaffolds containing glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) on the corneal regeneration process. *Int J Biol Macromol*. 2021 Aug 31; 185: 264–276. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.040.
18. Cao Y, Wang B. Biodegradation of Silk Biomaterials. *Int J Mol Sci*. 2009 Mar 31; 10 (4): 1514–1524. doi: 10.3390/ijms10041514.
19. Koh LD, Cheng Y, Teng CP, Khin YW, Loh XJ, Tee SY et al. Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials. *Progress in Polymer Science*. 2015 Jul; 46: 86–110. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.001.
20. Подболотова ЕИ, Папутин АР, Ефимов АЕ, Агапова ОИ, Агапов ИИ. Исследование *in vitro* деградации материалов на основе тканей из натурального шелка для регенеративной медицины. *Биотехнология*. 2024; 40 (3): 95–99. Podbolotova EI, Pashutin AR, Efimov AE, Agapova OI, Agapov II. *In vitro* Degradation Study of Tissue-Based Materials from Natural Silk for Regenerative Medicine. *Biomaterials*. 2024; 40 (3): 95–99. [In Russ, English abstract]. doi: 10.56304/S0234275824030104.
21. Агапов ИИ, Агапова ОИ, Ефимов АЕ, Соколов ДЮ, Боброва ММ, Сафонова ЛА. Способ получения биodeградируемых скаффолдов на основе тканей из натурального шелка. Патент на изобретение RU2653428 С1, 08.05.2018. Agapov II, Agapova OI, Efimov AE, Sokolov DYu, Bobrova MM, Safonova LA. Sposob polucheniya biodegradiruemykh skaffoldov na osnove tkaney iz natural'nogo shelka. Patent na izobrenenie RU2653428 S1, 08.05.2018.
22. Agapov II, Podbolotova EI, Kirsanova LA, Grudinina NV, Pashutin AR, Agapova OI et al. *In vitro* and *in vivo* Biodegradation of Silk Fabric Scaffolds. *Dokl Biol Sci*. 2025 Feb; 520 (1): 34–37. doi: 10.1134/S0012496624600519.
23. Zheng Z, Ran J, Chen W, Hu Y, Zhu T, Chen X et al. Alignment of collagen fiber in knitted silk scaffold for functional massive rotator cuff repair. *Acta Biomater*. 2017 Mar 15; 51: 317–329. doi: 10.1016/j.actbio.2017.01.041. PMID: 28093363.
24. Chen X, Qi YY, Wang LL, Yin Z, Yin GL, Zou XH, Ouyang HW. Ligament regeneration using a knitted silk scaffold combined with collagen matrix. *Biomaterials*. 2008 Sep; 29 (27): 3683–3692. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.017.
25. Shang P, Xiang Y, Xing C, Chen S, Yuan F. Procyanidin-crosslinked gradient silk fibroin composite nanofiber scaffold with sandwich structure for rotator cuff repair. *Biomater Adv*. 2025 Apr; 169: 214183. doi: 10.1016/j.bioadv.2025.214183.
26. Fan H, Liu H, Wang Y, Toh SL, Goh JC. Development of a silk cable-reinforced gelatin/silk fibroin hybrid scaffold for ligament tissue engineering. *Cell Transplant*. 2008; 17 (12): 1389–1401. doi: 10.3727/096368908787648047.

Статья поступила в редакцию 10.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 10.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-133-137

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕОДОЛЕНИЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ. КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Д.А. Великий¹, Ю.Б. Басок¹, Н.В. Грудинин¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, А.П. Трашков³,
А.В. Варлачев³, О.П. Шевченко^{1, 2}

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

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

³ ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация

Увеличение количества пациентов с тяжелыми заболеваниями жизненно важных органов, а также потребности в выполнении ретрансплантаций приводит к дефициту донорских органов, который является главным сдерживающим фактором роста числа трансплантаций. Развитие технологий генной инженерии и клеточной терапии позволяет по-новому взглянуть на перспективы использования органов животных для трансплантации человеку. Повышение эффективности и безопасности данного направления требует разработки подходов к преодолению иммунологических и физиологических барьеров ксенотрансплантации. В настоящем обзоре суммированы последние данные о методах генетической модификации животных и клеточной терапии при ксенотрансплантации и перспективах ее клинического применения.

Ключевые слова: ксенотрансплантация, сверхострое отторжение, генетические модификации, клеточная терапия.

ADVANCES IN OVERCOMING IMMUNOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL BARRIERS IN XENOTRANSPLANTATION

D.A. Velikiy¹, Yu.B. Basok¹, N.V. Grudinina¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, A.P. Trashkov³, A.V. Varlachev³,
O.P. Shevchenko^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Kurchatov Institute, Moscow, Russian Federation

The growing number of patients with severe organ diseases, along with the increasing demand for retransplantations, has intensified the global shortage of donor organs – the primary limitation to expanding transplant programs. Advances in genetic engineering and cell therapy technologies are opening new opportunities for the use of animal organs in human transplantation. Enhancing the efficacy and safety of this approach requires overcoming significant immunological and physiological barriers inherent in xenotransplantation. This review summarizes recent progress in genetic modification of donor animals, use of cell-based therapy in xenotransplantation, and prospects for clinical application.

Keywords: xenotransplantation, hyperacute rejection, genetic modification, cell therapy.

Для корреспонденции: Великий Дмитрий Алексеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-87-62. E-mail: dim_vel@mail.ru

Corresponding author: Dmitriy Velikiy. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 193-87-62. E-mail: dim_vel@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов является единственным радикальным методом лечения большого количества пациентов с заболеваниями в терминальной стадии. Совершенствование хирургических методик, послеоперационного введения пациентов и схем иммуносупрессивной терапии значительно улучшило результаты трансплантаций. На сегодняшний день основным фактором, сдерживающим увеличение числа выполняемых трансплантаций, является дефицит донорских органов. Так, в 2023 году в Российской Федерации было выполнено 1817 трансплантаций почки [1], в то время как количество пациентов, получающих лечение методами гемодиализа, составило 53 874 [2].

Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование органов животных. В середине XX века в США были выполнены первые опыты по пересадке органов приматов человеку. Результаты таких трансплантаций были неудовлетворительными, большинство пациентов погибало в течение нескольких недель после операции от отторжения. Снижение интереса к ксенотрансплантации в последующие годы было связано не только с проблемой развития отторжения, но и с возможностью передачи различных инфекций. Открытие ретровирусов и существенный риск появления рекомбинантных штаммов, патогенных для человека, привели к практически полному прекращению исследований в области трансплантации органов животных [3]. Однако развитие технологий генной инженерии и клеточной терапии позволило открыть новый взгляд на проблему ксенотрансплантации.

Несмотря на большее сходство с человеком в анатомии, физиологии и иммунной системе, человекообразные обезьяны не могут считаться оптимальным источником донорских органов. По сравнению с приматами использование свиней для ксенотрансплантации в качестве источника органов имеет ряд преимуществ, среди которых быстрое достижение репродуктивной зрелости и необходимого размера, значительно большее поголовье детенышей в одном помете, более низкая стоимость содержания. Немаловажно, что в области генной инженерии имеется определенный накопленный опыт клонирования свиней [4].

Целью настоящего обзора является анализ последних данных о методах генетической модификации животных и клеточной терапии при ксенотрансплантации и перспективах ее клинического применения.

РИСКИ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ

Генетические различия создают иммунологические барьеры для ксенотрансплантации. Первые опыты по пересадке органов свиньи приматам по-

терпели неудачу – в течение первых часов после реперфузии ксенотрансплантата развивалось сверхострое отторжение [5, 6], в основе которого лежит распознавание «антисвиными» антителами в крови реципиента ксеноантигенов на сосудистых эндотелиальных клетках в свином трансплантате. Затем происходит активация комплемента, опосредованная антителами, приводящая к воспалению, образованию мембраноатакующего комплекса, повреждению эндотелия и активации каскада коагуляции. В результате развивается интерстициальное кровоизлияние, образование тромбов и ишемия, что в конечном итоге разрушает трансплантат [7].

Важную роль в развитии отторжения при ксенотрансплантации играют мембраноассоциированные регуляторные белки комплемента. Эти белки экспрессируются на поверхности большинства типов клеток и подавляют активацию комплемента, чтобы предотвратить повреждение здоровых клеток. Факторы коагуляции, также присутствующие в эндотелии сосудов, регулируют каскад коагуляции, способствуя антикоагулянтному состоянию в нормальных условиях. Хотя регуляторные белки комплемента и факторы регуляции коагуляции свиньи экспрессируются в ксенотрансплантате, они эффективно не взаимодействуют с компонентами комплемента и коагуляции приматов, что приводит к неконтролируемой активации комплемента и коагуляции в ксенотрансплантате [8].

Другим препятствием для проведения успешной ксенотрансплантации является риск передачи зоонозных инфекций. В связи с этим животные (свиньи), используемые в качестве доноров органов, должны выращиваться в стерильных условиях и быть проверены на наличие инфекций, опасных для человека, среди которых γ -герпесвирус, вирус свиного гриппа, цитомегаловирус свиней, гепатит E, эндогенный ретровирус свиней (PERV – porcine endogenous retrovirus) и др. В отличие от других патогенов, PERV интегрирован в геном свиней и не может быть удален с помощью лекарственных препаратов или вакцинации [9]. Несмотря на то что на сегодняшний день не описано ни одного случая передачи PERV от свиньи человеку при ксенотрансплантации или от свиньи человекообразной обезьяне в эксперименте, инактивация генов, связанных с PERV, может оказаться перспективным подходом к исключению потенциального риска зоонозного инфицирования [10].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЖИВОТНЫХ

Большое количество исследований в области генной инженерии и клонирования животных в настоящее время направлены на повышение пригодности органов свиней для ксенотрансплантации человеку. Использование органов свиней с множественными делециями генов и человеческими трансгенными вставками должно позволить преодолеть иммуно-

логические и физиологические барьеры при ксенотрансплантации от свиньи к человеку [11].

Развитие методов генетической модификации связано с внедрением технологии CRISPR/Cas9, основанной на естественном противовирусном механизме, существующем у бактерий и адаптированном для редактирования генома млекопитающих. Система CRISPR/Cas9 создает двухцепочечные разрывы ДНК в заранее определенных местах генома, что позволяет выполнить вставку или делецию генов с последующей репарацией клеточной ДНК [12].

Другим необходимым условием для генетической модификации является возможность получения линии животных с измененным геномом. Для этого применяется технология переноса ядер измененных соматических клеток в энуклеированные ооциты животных (клонирование). Совместная методика нацеливания генов посредством гомологичной рекомбинации в культивируемых соматических клетках с последующим переносом ядра позволяет получить многочисленные наследуемые генетические изменения для ксенотрансплантации [13].

Последние годы целый ряд экспериментальных исследований был направлен на поиск оптимальных схем генетической модификации генома свиньи для снижения риска развития отторжения при ксенотрансплантации [10, 14, 15]. Одна из наиболее эффективных схем генетической модификации включала изменение десяти генов – делецию четырех антигенов свиньи и вставку шести трансгенов человека. Инактивированы при этом были следующие свиные антигены – наиболее иммуногенный основной углеводный антиген α Gal (Galactose- α -1,3-galactose), дополнительные углеводные антигены СМАН и β 4GalNT2, участвующие в синтезе п-гликолилнейраминовой кислоты и сиалил-димерного антигена, а также ген рецептора гормона роста GHr, ограничивающий рост свиньи (не более 150 кг). Одновременно с этим проводилась вставка следующих генов человека – ингибиторов комплемента CD46 (мембранный кофакторный белок) и CD55 (фактор ускорения распада), ингибиторов коагуляции THBD (тромбомодулин) и EPCR (рецептор эндотелиального протеина C), а также CD47 (интегрин-ассоциированный белок, ингибитор активности Т-клеток и макрофагов) и противовоспалительного фермента HO1 (гемоксигеназа 1) [16].

Важно отметить, что перед забором органов для ксенотрансплантации необходимо проведение исследования генотипа и фенотипа животных на наличие всех предполагаемых генетических модификаций и исключение любых незапланированных изменений (вставка дополнительных/случайных копий трансгенов человека или нецелевые CRISPR/Cas9 разрывы) [17].

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Одной из ключевых проблем ксенотрансплантации является отсутствие эффективной схемы иммуносупрессивной терапии. Перспективным подходом к улучшению результатов ксенотрансплантации может быть использование методов клеточной терапии, способных повысить эффективность трансплантации органов за счет исключения или снижения последствий длительной иммуносупрессии [18]. Известно, что мезенхимальные стромальные клетки (МСК) обладают набором уникальных свойств, в том числе иммуносупрессивным действием. Терапевтический потенциал МСК связывают с продукцией в окружающую среду многочисленных регуляторных ростовых стимулирующих факторов, экзосом, микровезикул, липопротеидов, микро-РНК, а также апоптотических телец, которые существенно усиливают восстановительные процессы в поврежденных органах, стимулируют ангиогенез и предотвращают апоптоз клеток, воспаление и формирование фиброза [19]. Дальнейшее развитие применения МСК в области трансплантологии может быть связано с их предварительной активацией. Среди подобных подходов можно выделить активацию МСК путем аутофагии [20]. Сочетанное использование методов генетической модификации животных и клеточной терапии может повысить эффективность ксеногенной трансплантации и добиться длительной выживаемости ксенотрансплантата.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В последние годы появляется все больше данных по результатам исследований, посвященных проблеме ксенотрансплантации органов от животных (свиней) с генетическими модификациями пациентам с диагностированной смертью мозга и живым реципиентам [21]. Использование в качестве модели для ксенотрансплантации пациентов со смертью мозга, безусловно, оправдано с точки зрения минимизации рисков, связанных с клиническими испытаниями метода [22]. Однако данная модель имеет и ряд недостатков, среди которых очень короткие сроки наблюдения и наличие у реципиентов со смертью мозга нестабильной гемодинамики, что может привести к гипоперфузии, иммунным и воспалительным реакциям в ксенотрансплантате [23].

В работе T. Kawai et al. были опубликованы данные о трансплантации почки от генетически модифицированной свиньи 62-летнему пациенту с терминальной стадией хронической болезни почек. В раннем послеоперационном периоде у реципиента был диагностирован эпизод отторжения, опосредованный Т-клетками, который был купирован приемом тимоглобулина. В дальнейшем эпизодов отторжения выявлено не было. Трансплантат успешно функционирует.

онировал в течение двух месяцев, пока пациент не скончался от острой коронарной патологии [24].

В другом исследовании группа авторов описала результаты выполнения ксенотрансплантации сердца от свиньи с генетической коррекцией десяти генов живому реципиенту. В первые сутки после трансплантации была отмечена удовлетворительная функция ксенотрансплантата сердца, однако на 13-е сутки после операции по данным эндомикардиальной биопсии у пациента было диагностировано острое гуморальное отторжение. Несмотря на проведение интенсивной иммуносупрессивной терапии, на 30-е сутки наступила гемодинамическая декомпенсация, потребовавшая перевода реципиента на экстракорпоральную мембранную оксигенацию, а через 10 суток была констатирована смерть пациента. Авторы связывают неудачные результаты ксенотрансплантации в данном случае с исходно очень тяжелым состоянием пациента и переливанием большого количества компонентов крови, способствовавшим развитию отторжения [25].

В исследовании K.S. Tao et al. была проведена гетеротопическая ксенотрансплантация печени генетически модифицированной свиньи пациенту со смертью мозга. Ксенотрансплантат успешно функционировал в течение 10 дней, продуцировал желчь и свиной альбумин со стабильным печеночным кровотоком. По данным исследования образцов биоптата было установлено отложение C3d и C4d, а также окрашивание IgM и IgG, что свидетельствует о ранней гуморальной активации. Несмотря на малые сроки наблюдения, нефизиологичный вид трансплантации и использование реципиента со смертью мозга, авторы предполагают возможность обеспечения временной метаболической и синтетической поддержки с помощью ксенотрансплантации, что в конечном итоге может служить мостом к возможной аллотрансплантации [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие методов генной инженерии позволило создать генетические линии животных (свиней), органы которых не вызывают реакции сверхострого отторжения при ксенотрансплантации приматам в экспериментальных исследованиях и человеку в клинической практике. Однако вследствие видовой несовместимости для долгосрочного функционирования ксенотрансплантата реципиентам требуется постоянный прием высоких доз иммуносупрессивных препаратов, что несет значительный риск развития злокачественных новообразований и инфекционных заболеваний.

Для снижения неблагоприятных последствий длительного приема иммуносупрессивных препаратов было предложено несколько стратегий индукции иммунной толерантности к аллогенному трансплан-

тату, среди которых трансплантация гемопоэтических стволовых клеток для достижения смешанного химеризма, сочетанная трансплантация солидного органа и тимуса, а также инфузия регуляторных Т-клеток. В ряде клинических исследований была показана возможность отказа и/или минимизации иммуносупрессивной терапии на фоне формирования смешанного химеризма у реципиентов почки после аллотрансплантации от HLA-несовместимых родственных доноров [27].

В настоящее время представляется перспективной разработка подходов сочетанного использования методов генетической модификации животных для снижения иммуногенности их органов и клеточной терапии для индукции иммунной толерантности к ксенотрансплантату. Данный подход позволит не только повысить эффективность и безопасность ксенотрансплантации, добиться длительной выживаемости ксенотрансплантата и реципиента, но и даст дополнительные представления о регуляторных механизмах, лежащих в основе реакции иммунной системы на межвидовую трансплантацию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Трансплантология: итоги и перспективы. Том XV. 2023 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2024; 320. Transplantology: results and prospects. Vol. XV. 2023 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2024; 320.
2. Шилов ЕМ, Шилова ММ, Румянцева ЕИ, Батюшин ММ, Бевзенко АЮ, Бельских АН и др. Нефрологическая служба Российской Федерации 2023: Часть I. Заместительная почечная терапия. *Клиническая нефрология*. 2024; 16 (1): 5–14. Shilov EM, Shilova MM, Rumyantseva EI, Batyushin MM, Bevzenko AYU, Belskikh AN et al. Nephrological service of the Russian Federation 2023: Part I. Renal replacement therapy. *Clinical Nephrology*. 2024; 16 (1): 5–14. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2024.1.5-14>.
3. Орлова ОВ. Ксенотрансплантация органов и тканей (Первые Глобальные консультации по требованию к регулированию клинических испытаний ксенотрансплантации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2008; 6: 6–11. Orlova OV. Xenotransplantation of organs and tissues (the First Global consultation on regulatory requirements for xenotransplantation clinical trials). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2008; 6: 6–11.
4. Damas J, Corbo M, Kim J, Turner-Maier J, Farré M, Larkin DM et al. Evolution of the ancestral mammalian karyotype and syntenic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022 Oct 4; 119 (40): e2209139119. doi: 10.1073/pnas.2209139119.

5. Cooper DK. Xenotransplantation – state of the art. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 1996 Sep 1; 1 (4): 248–265. doi: 10.2741/a130.
6. Mudur G. Indian surgeon challenges ban on xenotransplantation. *BMJ*. 1999 Jan 9; 318 (7176): 79. doi: 10.1136/bmj.318.7176.79a.
7. Hisadome Y, Eisenson DL, Santillan MR, Iwase H, Yamada K. Pretransplant Screening for Prevention of Hyperacute Graft Loss in Pig-to-primate Kidney Xenotransplantation. *Transplantation*. 2024 Aug 1; 108 (8): 1749–1759. doi: 10.1097/TP.0000000000004958.
8. Goerlich CE, Singh AK, Griffith BP, Mohiuddin MM. The immunobiology and clinical use of genetically engineered porcine hearts for cardiac xenotransplantation. *Nat Cardiovasc Res*. 2022 Aug; 1 (8): 715–726. doi: 10.1038/s44161-022-00112-x.
9. Denner J. Porcine endogenous retroviruses in xenotransplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Jul 31; 39 (8): 1221–1227. doi: 10.1093/ndt/gfae023.
10. Anand RP, Layer JV, Heja D, Hirose T, Lassiter G, Firl DJ et al. Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation. *Nature*. 2023 Oct; 622 (7982): 393–401. doi: 10.1038/s41586-023-06594-4.
11. Peterson L, Yacoub MH, Ayares D, Yamada K, Eisenson D, Griffith BP et al. Physiological basis for xenotransplantation from genetically modified pigs to humans. *Physiol Rev*. 2024 Jul 1; 104 (3): 1409–1459. doi: 10.1152/physrev.00041.2023.
12. Gostimskaya I. CRISPR-Cas9: A History of Its Discovery and Ethical Considerations of Its Use in Genome Editing. *Biochemistry (Mosc)*. 2022 Aug; 87 (8): 777–788. doi: 10.1134/S0006297922080090.
13. Wang X, Qu J, Li J, He H, Liu Z, Huan Y. Epigenetic Reprogramming During Somatic Cell Nuclear Transfer: Recent Progress and Future Directions. *Front Genet*. 2020 Mar 18; 11: 205. doi: 10.3389/fgene.2020.00205.
14. Yamamoto T, Iwase H, Patel D, Jagdale A, Ayares D, Anderson D et al. Old World Monkeys are less than ideal transplantation models for testing pig organs lacking three carbohydrate antigens (Triple-Knockout). *Sci Rep*. 2020 Jun 17; 10 (1): 9771. doi: 10.1038/s41598-020-66311-3.
15. Ariyoshi Y, Takeuchi K, Pomposelli T, Ekanayake-Alper DK, Shimizu A, Boyd L et al. Antibody reactivity with new antigens revealed in multi-transgenic triple knockout pigs may cause early loss of pig kidneys in baboons. *Xenotransplantation*. 2021 Jan; 28 (1): e12642. doi: 10.1111/xen.12642.
16. Eisenson D, Hisadome Y, Santillan M, Iwase H, Chen W, Shimizu A et al. Consistent survival in consecutive cases of life-supporting porcine kidney xenotransplantation using 10GE source pigs. *Nat Commun*. 2024 Apr 18; 15 (1): 3361. doi: 10.1038/s41467-024-47679-6.
17. Mohiuddin MM, Goerlich CE, Singh AK, Zhang T, Tatarov I, Lewis B et al. Progressive genetic modifications of porcine cardiac xenografts extend survival to 9 months. *Xenotransplantation*. 2022 May; 29 (3): e12744. doi: 10.1111/xen.12744.
18. Deo D, Marchioni M, Rao P. Mesenchymal stem/stromal cells in organ transplantation. *Pharmaceutics*. 2022 Apr 4; 14 (4): 791. doi: 10.3390/pharmaceutics14040791.
19. Han Y, Yang J, Fang J, Zhou Y, Candi E, Wang J et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Mar 21; 7 (1): 92. doi: 10.1038/s41392-022-00932-0.
20. Shrivage BV, Turksen K. Autophagy in stem cell maintenance and differentiation. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2022.
21. Shirini K, Ladowski JM, Meier RPH. Xenotransplantation Literature Update: January-June 2025. *Xenotransplantation*. 2025 Jul-Aug; 32 (4): e70072. doi: 10.1111/xen.70072.
22. Montgomery RA, Griesemer AD, Segev DL, Sommer P. The decedent model: A new paradigm for de-risking high stakes clinical trials like xenotransplantation. *Am J Transplant*. 2024 Apr; 24 (4): 526–532. doi: 10.1016/j.ajt.2024.01.035.
23. Cooper DKC, Kobayashi T. Xenotransplantation experiments in brain-dead human subjects – A critical appraisal. *Am J Transplant*. 2024 Apr; 24 (4): 520–525. doi: 10.1016/j.ajt.2023.12.020.
24. Kawai T, Williams WW, Elias N, Fishman JA, Crisalli K, Longchamp A et al. Xenotransplantation of a Porcine Kidney for End-Stage Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2025 May 15; 392 (19): 1933–1940. doi: 10.1056/NEJMoa2412747.
25. Griffith BP, Grazioli A, Singh AK, Tully A, Galindo J, Saharia KK et al. Transplantation of a genetically modified porcine heart into a live human. *Nat Med*. 2025 Feb; 31 (2): 589–598. doi: 10.1038/s41591-024-03429-1.
26. Tao KS, Yang ZX, Zhang X, Zhang HT, Yue SQ, Yang YL et al. Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation. *Nature*. 2025 May; 641 (8064): 1029–1036. doi: 10.1038/s41586-025-08799-1.
27. Podestà MA, Sykes M. Chimerism-Based Tolerance to Kidney Allografts in Humans: Novel Insights and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2022 Jan 5; 12: 791725. doi: 10.3389/fimmu.2021.791725.

Статья поступила в редакцию 2.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 2.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-138-145

СВЯЗЬ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С НОСИТЕЛЬСТВОМ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА RS1800469 ГЕНА *TGFB1* У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Р.М. Курабекова¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, О.М. Цирульникова^{1, 2}, И.Е. Пашкова¹, М.С. Власов¹, С.В. Мецераков¹, О.П. Шевченко^{1, 2}, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

Цель исследования: определить риск развития осложнений, эпизодов отторжения и инфекционных заболеваний с носительством полиморфных вариантов rs1800469 гена *TGFB1* у детей – реципиентов печени. **Материалы и методы.** В работе обследовано 219 детей – реципиентов печени в возрасте от 2,4 до 204 месяцев, медиана – 8 месяцев, 92 мальчика и 127 девочек. Показанием для проведения трансплантации печени детям была терминальная стадия печеночной недостаточности, наступившая в исходе врожденных и приобретенных заболеваний печени. Полиморфные варианты локуса rs1800469 гена *TGFB1* тестировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan. **Результаты.** Сравнительный анализ распределения частот аллелей rs1800469 гена *TGFB1* был проведен в 3 группах реципиентов: 1 – с осложненным течением посттрансплантационного периода в сравнении с группой без серьезных осложнений, 2 – с эпизодами отторжения и без таковых, 3 – с инфекционными осложнениями и без таковых. Во всех обследованных группах детей распределение частот аллелей rs1800469 гена *TGFB1* соответствовало закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Было показано, что частота встречаемости вариантов локуса rs1800469 гена *TGFB1* не различалась в группах детей – реципиентов печени с осложнениями и без них, с эпизодами отторжения трансплантата и без такового. Достоверные различия во встречаемости различных вариантов rs1800469 наблюдались в группах реципиентов с инфекционными осложнениями и без таковых: генотип C/C встречался в 1,9 раза реже ($p = 0,0102$), аллель C – в 1,3 раза реже ($p = 0,0175$), а аллель T встречался в 1,4 раза чаще ($p = 0,0175$). Для доминантной модели наследования отношение шансов носительства аллеля T (C/T + T/T) было в 2,53 раза выше, чем гомозиготного варианта C/C в группе реципиентов с инфекциями, чем без таковых ($p = 0,0077$). **Выводы.** У детей – реципиентов печени осложненное течение посттрансплантационного периода или развитие эпизодов отторжения трансплантата не связано с вариантами rs1800469 гена *TGFB1*, тогда как риск развития инфекционных осложнений может быть выше у носителей аллеля T, чем у носителей варианта C/C. Результаты исследования позволяют предполагать, что носительство аллеля T rs1800469 может увеличивать восприимчивость к инфекционным заболеваниям, и рассматривать данный локус как маркер для профилактики осложнений и подбора дозы иммуносупрессанта.

Ключевые слова: врожденные болезни печени, трансплантация печени, rs1800469, инфекционные осложнения.

Для корреспонденции: Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

Corresponding author: Rivada Kourabekova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

ASSOCIATION BETWEEN *TGFB1* RS1800469 POLYMORPHISM AND POST-TRANSPLANT COMPLICATIONS IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS

R.M. Kourabekova¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, I.E. Pashkova¹, M.S. Vlasov¹, S.V. Meshcheryakov¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the association between carriage of the rs1800469 polymorphism of the *TGFB1* gene and the risk of post-transplant complications, rejection episodes, and infectious diseases in pediatric liver recipients. **Materials and methods.** The study included 219 pediatric liver recipients (92 boys, 127 girls), aged 2.4 to 204 months (median 8 months). Indications for liver transplantation (LT) were end-stage liver failure resulting from congenital or acquired liver diseases. Genotyping of the *TGFB1* rs1800469 polymorphism was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with TaqMan probes. **Results.** A comparative analysis of the allele frequency of rs1800469 of the *TGFB1* gene was performed in three groups of pediatric liver recipients: (1) with versus without post-transplant complications, (2) with versus without rejection episodes, and (3) with versus without infectious complications. In all groups, allele frequencies conformed to Hardy–Weinberg equilibrium ($p > 0.05$). No significant differences in rs1800469 variant distribution were observed between recipients with and without overall complications or between those with and without rejection episodes. However, marked differences emerged between recipients with and without infectious complications: the C/C genotype was 1.9 times less frequent ($p = 0.0102$), the C allele was 1.3 times less frequent ($p = 0.0175$), and the T allele was 1.4 times more frequent ($p = 0.0175$) in the infection group. Under a dominant inheritance model, carriers of the T allele (C/T + T/T) had 2.53-fold higher odds of infection compared with those with the homozygous C/C genotype in the group of recipients with infections than in those without ($p = 0.0077$). **Conclusion.** In pediatric liver transplant recipients, the *TGFB1* polymorphic variant rs1800469 is not associated with either a complicated post-transplant course or the occurrence of graft rejection episodes. However, carriers of the T allele appear to have an increased risk of infectious complications compared with those with the homozygous C/C genotype. These findings suggest that the rs1800469 T allele may serve as a genetic marker for increased susceptibility to infections and could be considered in strategies for prevention of complications and individualized adjustment of immunosuppressive therapy.

Keywords: congenital liver diseases, liver transplantation, *TGFB1* rs1800469, infectious complications.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени детям раннего возраста с терминальной печеночной недостаточностью в исходе врожденных или приобретенных заболеваний печени является единственным радикальным видом их лечения. После трансплантации могут развиваться различные виды осложнений, связанные как с иммуносупрессивной терапией, так и с предшествующим заболеванием, развитие которых зачастую может зависеть от генетических особенностей организма реципиента. Идентификация генетических маркеров, отражающих индивидуальные особенности пациента, может помочь в прогнозировании, профилактике и терапии посттрансплантационных осложнений.

В ряде исследований, включая наши работы, показано, что у детей – реципиентов печени уровень в крови трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), плейотропного цитокина с профиброгенным и иммуносупрессивным действием, может быть связан с состоянием трансплантата, в частности, с

развитием отторжения или дисфункции трансплантата [1–3]. Данные факты позволяют рассматривать TGF-β1 в качестве потенциального прогностического маркера развития посттрансплантационных осложнений. Однако причинно-следственная связь между уровнем белка и осложнением не всегда ясна: например, высокое содержание цитокина может быть как причиной, так и следствием развития фиброза [4, 5]. Возможно, что в условиях многофакторной регуляции уровня TGF-β1 определенную роль в патогенезе осложнений может играть индивидуальная генетическая детерминированность экспрессии цитокина [6, 7].

У пациентов с различными заболеваниями, в том числе и с болезнями печени, выявлена связь уровня цитокина TGF-β1 в крови с носительством полиморфного варианта самого гена *TGFB1* – rs1800469 [8, 9]. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs1800469, также обозначаемый как C(–509)T, – это замена цитозина на тимин в промоторной области гена. Предполагается, что такая замена может вли-

ять на связывание с факторами транскрипции [10]. С помощью репортерного гена показано, что активность промотера, содержащего цитозин в положении –509, значительно выше, чем при замене на тимин [8]. Есть исследования, позволяющие полагать, что развитие осложнений после трансплантации солидных органов, таких как острое отторжение, фиброз трансплантата или дисфункция почек, может быть связано с носительством полиморфных аллелей гена *TGFBI* [11–13].

Роль полиморфных вариантов гена *TGFBI* в развитии инфекционных заболеваний была исследована у пациентов, инфицированных вирусами гепатита В, С, папилломы человека (HPV) и COVID-19 [14–16]. У взрослых пациентов с циррозом печени в исходе инфицирования вирусами гепатита В или С наблюдались значительные различия во встречаемости вариантов rs1800469 и rs1800470 в сравнении со здоровыми лицами, что может говорить как о предрасположенности к развитию цирроза, так и о восприимчивости к вирусам гепатитов [17–19]. Следует отметить, что данные об ассоциированных с риском аллелях, полученные в разных исследованиях, не всегда однозначны: чаще всего это аллель Т в положении –509 (rs1800469) [18–20], но также есть работы, в которых риск был связан с аллелем С [8, 17] или же таких ассоциаций совсем не было [21].

Исследований о роли полиморфизма *TGFBI* в развитии осложнений после трансплантации печени детям в доступных базах обнаружить не удалось. Наши предыдущие исследования показали, что у детей – реципиентов печени, показанием к трансплантации которых были различные врожденные и приобретенные болезни печени, частота встречаемости отдельных вариантов rs1800469, rs1800470 и rs1800471 не отличалась от таковой у здоровых людей, тогда как их редкие гаплотипы значительно чаще наблюдались у реципиентов [22]. Анализ встречаемости полиморфных локусов *TGFBI* и их гаплотипов в отдельных группах реципиентов, таких как пациенты с билиарной атрезией или с верифицированным фиброзом удаленной печени, также выявил достоверные различия со здоровыми лицами [23, 24]. Большая распространенность редких вариантов и гаплотипов полиморфных локусов гена *TGFBI* у детей с заболеваниями печени позволяет предполагать их связь не только с печеночной недостаточностью, но и с возможным развитием осложнений после трансплантации печени.

Цель настоящей работы – оценить риск развития осложнений, эпизодов отторжения и инфекционных заболеваний с носительством полиморфных вариантов rs1800469 гена *TGFBI* у детей – реципиентов печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовано 219 детей – реципиентов печени в возрасте от 2,4 до 204 месяцев, медиана – 8 месяцев, 92 мальчика и 127 девочек. Настоящее исследование проведено в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

Показанием для проведения трансплантации печени детям была терминальная стадия печеночной недостаточности, наступившая в исходе таких заболеваний печени, как атрезия желчевыводящих путей (АЖВП), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП), синдром Алажилля, синдром Кароли, болезнь Байлера и других более редких заболеваний печени, в число которых вошли синдром Криглера–Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа 1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз и другие.

После трансплантации печени дети получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой входили такролимус, кортикостероиды и микофенолата мофетил. Плановое обследование и лечение реципиентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и протоколами НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

В течение первого года после трансплантации у реципиентов регистрировали различные осложнения: иммунные, инфекционные, сосудистые, билиарные, хирургические и другие. Иммунные осложнения включали эпизоды острого клеточного и гуморального отторжения, которые диагностировали на основании лабораторных (повышение уровня печеночных трансаминаз и/или сывороточного билирубина) и клинических данных (иктеричность кожи и склер, ахолия/гипохолия стула, иногда кожный зуд). Инфекционные осложнения включали бактериальную кишечную инфекцию с развитием холангита, бактериальную пневмонию, генерализованную системную инфекцию с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), развитие перитонита на фоне перфорации/непроходимости кишечника и ЦМВ-инфекцию.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit на автоматическом анализаторе QIAcube™ (Qiagen, Германия) согласно протоколам производителей. Полиморфные варианты rs1800469 гена *TGFBI* тестировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan (Applied Biosystems, США) на амплификаторе CFX96™ («Bio-Rad», США) в соответствии с инструкцией производителя. Использованные в работе зонды TaqMan (№ C_8708473_10) опреде-

ляют нуклеотиды в G/A локусе rs1800469, которые, соответственно, комплементарны нуклеотидам C/T на другой цепи ДНК.

Сбор данных и статистическую оценку выборки проводили с помощью программы Microsoft Excel. Анализ частот встречаемости генотипов и аллелей исследованного ОНП, силу возможного влияния генотипа на признак (отношение шансов – ОШ, его 95% доверительный интервал – ДИ) проводили с помощью программы SNPstats [22]. Частоту генотипов рассчитывали в процентах по отношению к числу людей в выборке, а частоту аллелей – к числу хромосом, по формуле: $[(2 \times \text{количество гомозигот}) + \text{количество гетерозигот}] / (2 \times \text{общее количество людей})$. Критическое значение уровня значимости принимали менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены демографические и клинические характеристики детей – реципиентов печени, включенных в исследование.

В исследованной группе пациентов большую часть составляли дети с врожденными холестатическими заболеваниями печени, из которых наиболее частым диагнозом была АЖВП, встречающаяся у 48% всех пациентов. Проанализированы 3 группы реципиентов: 1-я – с осложнениями (все виды) в сравнении с группой без осложнений, 2-я – с иммунными осложнениями и без, 3-я – с инфекционными осложнениями и без таковых. Во всех обследованных группах детей распределение частот аллелей rs1800469 гена *TGFBI* соответствовало закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Для оценки возможной связи риска развития посттрансплантационных осложнений с носительством полиморфных вариантов rs1800469 гена *TGFBI* проведен сравнительный анализ частот встречаемости генотипов и аллелей указанного локуса у детей – реципиентов печени с осложненным и благоприятным течением послеоперационного периода (рис. 1).

Результаты анализа, представленные на рис. 1, не выявили статистически достоверных различий в частотах встречаемости генотипов и аллелей локуса rs1800469 между группой детей-реципиентов с различными осложнениями и без таковых в течение года после трансплантации печени.

На рис. 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты встречаемости генотипов, аллелей изучаемых локусов в группах реципиентов с иммунными осложнениями и без таковых (на рисунке обозначены как «С отторжением» и «Без отторжения») в течение первого года после трансплантации печени.

Таблица 1

Характеристика детей – реципиентов печени Clinical and demographic characteristics of pediatric liver recipients

Характеристика	Значение
Число реципиентов, n	219
Возраст, медиана (разброс), месяцы	8,4 (2,4–204)
Пол мужской/женский, число (%)	92 (42) / 127 (58)
Заболевания, число случаев (%)	219 (100)
АЖВП	105 (48)
ГЖВП	24 (11)
Синдром Кароли	11 (5)
Синдром Алажилля	10 (4,5)
Болезнь Байлера	10 (4,5)
Другие	59 (27)
Осложнения после ТП, число случаев (%)	
Все виды / без осложнений	131 (60) / 88 (40)
Отторжение / без такового	28 (13) / 191 (87)
Инфекции / без таковых	52 (24) / 167 (76)

Примечание. АЖВП – атрезия желчевыводящих путей; ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей; ТП – трансплантация печени.

Note. АЖВП – biliary atresia; ГЖВП – biliary hypoplasia; ТП – liver transplant.

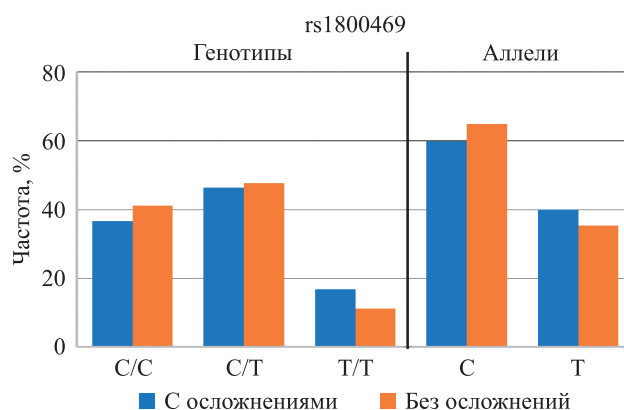


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей rs1800469 в группах реципиентов с осложнениями и без таковых

Fig. 1. Frequency of rs1800469 genotypes and alleles among recipients with and without complications

Представленные на рис. 2 результаты также не показали достоверных различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей по локусу rs1800469 между группой реципиентов с эпизодами отторжения и без таковых.

Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1800469 также было проведено между группами реципиентов с инфекционными осложнениями, развившимися в течение первого года после трансплантации печени, и без таковых (рис. 3).

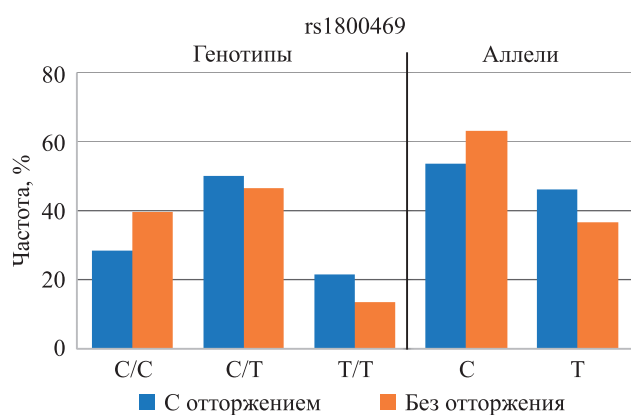


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей rs1800469 *TGFBI* в группах реципиентов с отторжением и без такового

Fig. 2. Frequency of *TGFBI* rs1800469 genotypes and alleles among recipients with and without graft rejection

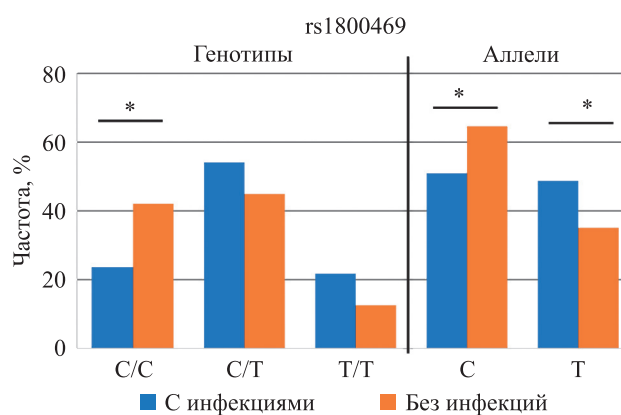


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов и аллелей rs1800469 в группах реципиентов с инфекционными осложнениями и без таковых, * – $p < 0,05$

Fig. 3. Frequency of rs1800469 genotypes and alleles among recipients with and without infectious complications, * – $p < 0.05$

Таблица 2

Распределение генотипов rs1800469 *TGFBI* в моделях взаимодействия генов у реципиентов с инфекционными осложнениями

Distribution of *TGFBI* rs1800469 genotypes in gene–gene interaction models among liver recipients with infectious complications

Модель	Генотип	Частота, %		ОШ (95% ДИ)	Значение p
		С инфекциями	Без инфекций		
Кодоминантная	C/C	23	43	Группа сравнения	0,028*
	C/T	58	44	2,47 (1,17–5,19)	
	T/T	19	13	2,73 (1,04–7,16)	
Доминантная	C/C	23	43	Группа сравнения	0,0077*
	C/T + T/T	77	57	2,53 (1,24–5,16)	
Рецессивная	C/C + C/T	81	87	Группа сравнения	0,29
	T/T	19	13	1,57 (0,69–3,57)	
Сверхдоминантная	C/C + T/T	42	56	Группа сравнения	0,078
	C/T	58	44	1,76 (0,94–3,29)	

* – $p < 0,05$.

Между группами реципиентов с инфекционными осложнениями и без таковых наблюдались статистически достоверные различия в частоте встречаемости гомозиготного генотипа C/C и аллелей локуса rs1800469. В группе реципиентов с инфекционными осложнениями по сравнению с таковыми без данного вида осложнений носители гомозиготного генотипа C/C встречались в 1,9 раза реже ($p = 0,0102$), аллель C – в 1,3 раза реже ($p = 0,0175$), а аллель T встречался в 1,4 раза чаще ($p = 0,0175$).

Для статистической оценки распределения полиморфных генотипов rs1800469 у реципиентов с инфекционными осложнениями и без них в различных моделях взаимодействия аллельных генов (кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверх-

доминантной) были рассчитаны частоты генотипов, отношения шансов и величина ошибки (табл. 2).

В двух моделях наблюдались статистически достоверные различия между группами с инфекционным осложнением и без него: в случае модели кодоминирования ОШ носительства гетерозиготного генотипа C/T выше в 2,47, а гомозиготного генотипа T/T – в 2,73 раза, чем гомозиготного варианта C/C. Для доминантной модели наследования ОШ носительства аллеля T (C/T + T/T) в 2,53 раза выше, чем гомозиготного варианта C/C в сравниваемых группах реципиентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие посттрансплантационных осложнений в определенной степени зависит от индивидуаль-

ных характеристик иммунной системы реципиента. Возможно, что полиморфный локус rs1800469 гена *TGFBI* может служить генетическим маркером, отражающим предрасположенность к развитию таких осложнений. В настоящем исследовании определены частоты встречаемости генотипов по ОНП rs1800469 у реципиентов печени с различными видами посттрансплантационных осложнений, выявлена связь с инфекционными осложнениями и рассчитан относительный шанс их развития при носительстве различных вариантов гена *TGFBI*.

В группе детей – реципиентов печени, у которых развились какие-либо серьезные осложнения в течение первого года после трансплантации, частота встречаемости генотипов и аллелей вариантов rs1800469 гена *TGFBI* статистически не отличалась от таковой у реципиентов с благоприятным течением послеоперационного периода. Часть осложнений у реципиентов были хирургическими, билиарными или сосудистыми, которые, с большой вероятностью, не связаны с иммунным ответом и цитокином TGF- β 1. Хотя отсутствие связи всех видов осложнений в целом с носительством полиморфных вариантов гена *TGFBI* выглядит вполне закономерно, в ряде исследований наблюдали ассоциацию полиморфных вариантов гена *TGFBI* с такими общими показателями, как клинические результаты трансплантации сердца [25] или выживаемость у реципиентов стволовых клеток [26]. Возможно, что в описанных случаях исследованные характеристики могут быть в некоторой степени связаны с уровнем цитокина TGF- β 1.

В группе детей – реципиентов печени, у которых развились эпизоды отторжения после трансплантации, не удалось выявить статистически достоверных различий в распределении полиморфных аллелей гена *TGFBI* по сравнению с группой без отторжения. Как указано во введении, данные о роли полиморфизма *TGFBI* в развитии отторжения после трансплантации печени детям отсутствуют, но у взрослых реципиентов солидных органов наблюдалась ассоциация полиморфных вариантов гена цитокина с отторжением [11, 25]. Следует отметить, что в нашем предыдущем исследовании также не обнаружено достоверной связи между уровнем TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени с эпизодами отторжения [3]. Известно, что у детей – реципиентов печени отторжение трансплантата развивается значительно реже, чем у взрослых реципиентов, поэтому количество реципиентов с эпизодами отторжения в нашем исследовании было небольшим (28 случаев), что может быть статистически недостаточным для обнаружения генетических различий. Возможно также, что роль полиморфных локусов *TGFBI* в развитии отторжения может зависеть от вида пересаживаемого

органа, возраста реципиента и его этнической принадлежности.

В настоящем исследовании выявлена связь риска развития инфекционных осложнений после трансплантации печени детям с полиморфизмом *TGFBI*: показано, что инфекционные осложнения развиваются у носителей аллеля T (C/T + T/T) rs1800469 в 2,5 раза чаще в сравнении с генотипом C/C. Следует отметить, что в нашем предыдущем исследовании не было достоверной связи между содержанием цитокина TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени до трансплантации, через месяц и год после нее и частотой развития посттрансплантационных инфекционных осложнений [3]. Возможно, что этот факт говорит о более высокой чувствительности генетического маркера по сравнению с белковым, определение и уровень которого может зависеть от большого числа средовых факторов.

Других публикаций, посвященных роли генетического полиморфизма *TGFBI* в развитии инфекционных осложнений после трансплантации печени у детей или взрослых реципиентов, в общедоступных базах найти не удалось. Однако исследования полиморфизма *TGFBI* у взрослых пациентов с циррозом печени в исходе инфицирования вирусами гепатита В и С показывают, что встречаемость T-аллеля rs1800469 ассоциирована с высоким риском инфекции гепатитами в ряде популяций [8, 18, 19]. Кроме того, в этих работах показано, что у инфицированных пациентов наблюдался более высокий уровень цитокина в крови. Таким образом, полученные в нашей работе данные об ассоциации носительства T-аллеля rs1800469 с более высокой чувствительностью к инфекционным заболеваниям в некоторой степени согласуются с результатами приведенных исследований. В то же время, как уже отмечалось, в ряде исследований не удавалось найти различий в распределении локуса rs1800469 *TGFBI* у пациентов с инфекционным гепатитом и здоровых лиц [21, 27], что может быть связано как с различиями в дизайне исследования, так и с этническим происхождением пациентов.

Суммируя полученные в настоящем исследовании результаты, можно заключить, что носительство вариантов rs1800469 гена *TGFBI* у детей – реципиентов печени не связано с неблагоприятным течением посттрансплантационного периода или риском отторжения трансплантата, но может быть связано с риском развития инфекционных осложнений после трансплантации печени. Полученный результат позволяет также рассматривать исследованный локус как потенциальный генетический маркер для прогнозирования инфекционных осложнений после трансплантации печени детям и подбора дозы иммуносуп-

рессанта для профилактики развития инфекционного заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностической эффективности определения полиморфных вариантов rs1800469 *TGFBI* в качестве маркера предрасположенности к инфекционным осложнениям после трансплантации печени детям, а также о возможной связи носительства этого локуса с потребностью в дозе иммуносупрессантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития посттрансплантационных осложнений может быть связан с уровнем цитокина TGF- β 1 и его генетическим полиморфизмом. Анализ распределения вариантов локуса rs1800469 гена *TGFBI* показал, что у детей – реципиентов печени осложненное течение посттрансплантационного периода или развитие эпизодов отторжения трансплантата не ассоциировано с исследованным локусом. Отношение шансов носительства аллеля T (C/T + T/T) в 2,5 раза выше, чем носительства гомозиготного варианта C/C в группе реципиентов с инфекционными осложнениями по сравнению с реципиентами без инфекций в посттрансплантационном периоде. Результаты исследования позволяют предполагать, что носительство аллеля T rs1800469 может увеличивать восприимчивость к инфекционным заболеваниям, и рассматривать данный локус как маркер для профилактики осложнений и подбора дозы иммуносупрессанта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Briem-Richter A, Leuschner A, Krieger T, Grabhorn E, Fischer L, Nashed B et al. Peripheral blood biomarkers for the characterization of alloimmune reactivity after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013 Dec; 17 (8): 757–764. doi: 10.1111/ptr.12161.
2. Hussein MH, Hashimoto T, AbdEl-Hamid Daoud G, Kato T, Hibi M, Tomishige H et al. Pediatric patients receiving ABO-incompatible living related liver transplantation exhibit higher serum transforming growth factor-beta1, interferon-gamma and interleukin-2 levels. *Pediatr Surg Int*. 2011 Mar; 27 (3): 263–268. doi: 10.1007/s00383-010-2784-1.
3. Kurabekova R, Tsirulnikova O, Pashkova I, Gichkun O, Mozheyko N, Gautier S, Shevchenko O. Transforming growth factor beta 1 levels in the blood of pediatric liver recipients: Clinical and biochemical correlations. *Pediatr Transplant*. 2020 May; 24 (3): e13693. doi: 10.1111/ptr.13693.
4. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24: 99–146. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737.
5. Valva P, Casciato P, Diaz Carrasco JM, Gadano A, Galdame O, Galoppo MC et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection. *PLoS One*. 2011; 6 (8): e23218. doi: 10.1371/journal.pone.0023218.
6. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet*. 1999 Jan; 8 (1): 93–97. doi: 10.1093/hmg/8.1.93.
7. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation*. 1998 Oct 27; 66 (8): 1014–1020. doi: 10.1097/00007890-199810270-00009.
8. Wang H, Zhao Y-P, Gao C-F, Ji Q, Gressner AM, Yang Z-X, Weiskirchen R. Transforming growth factor β 1 gene variants increase transcription and are associated with liver cirrhosis in Chinese. *Cytokine*. 2008 Jul; 43 (1): 20–25. doi: 10.1016/j.cyt.2008.04.013.
9. Punia V, Agrawal N, Bharti A, Mittal S, Chaudhary D, Mathur A et al. Association of TGF- β 1 Polymorphism and TGF- β 1 Levels With Chronic Hepatitis C and Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Jun 29; 15 (6): e41157. doi: 10.7759/cureus.41157. eCollection 2023 Jun.
10. Shah R, Rahaman B, Hurley CK, Posch PE. Allelic diversity in the *TGFBI* regulatory region: characterization of novel functional single nucleotide polymorphisms. *Hum Genet*. 2006 Mar; 119 (1–2): 61–74. doi: 10.1007/s00439-005-0112-y.
11. Zhang XX, Bian RJ, Wang J, Zhang QY. Relationship between cytokine gene polymorphisms and acute rejection following liver transplantation. *Genet Mol Res*. 2016 Apr 26; 15 (2): gmr.15027599. doi: 10.4238/gmr.15027599.
12. Gichkun OE, Shevchenko OP, Kurabekova RM, Mozheyko NP, Shevchenko AO. The rs1800470 Polymorphism of the *TGFBI* Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. *Acta Naturae*. 2021 Oct-Dec; 13 (4): 42–46. doi: 10.32607/actanaturae.11469.
13. López-Ibor JV, Citores MJ, Portoles J, Gómez-Bueno M, Sánchez-Sobrino B, Muñoz A et al. Role of TGF- β 1 +869T>C polymorphism in renal dysfunction one year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Dec; 41 (12): 1672–1678. doi: 10.1016/j.healun.2022.09.004.
14. Guo P, Sun X, Feng X, Zhang C. Transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis. *Infect Genet Evol*. 2018 Mar; 58: 164–170. doi: 10.1016/j.meegid.2017.12.019.
15. Trugilo KP, Cebinelli GCM, Pereira ÉR, Okuyama NCM, Cezar-Dos-Santos F, Castilha EP et al. Haplotype Structures and Protein Levels of *TGFBI* in HPV Infection and

- Cervical Lesion: A Case-Control Study. *Cells*. 2022 Dec 25; 12 (1): 84. doi: 10.3390/cells12010084.
16. Jahromi M, Al Otaibi T, Othman N, Mahmoud T, Nair P, Halim MA, Gheith O. Transforming Growth Factor- β 1 C (+869) T Codon 10 Gene Polymorphism Significantly Associated with Rates of SARS-CoV-2 in Kidney Transplant Recipients in Kuwait. *Exp Clin Transplant*. 2024 Jan; 22 (Suppl 1): 299–309. doi: 10.6002/ect.ME-SOT2023.P100.
 17. Wang H, Mengsteab S, Tag CG, Gao CF, Hellerbrand C, Lammert F et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with progression of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 7; 11 (13): 1929–1936. doi: 10.3748/wjg.v11.i13.1929.
 18. Mohy A, Fouad A. Role of transforming growth factor- β 1 in serum and -509C>T promoter gene polymorphism in development of liver cirrhosis in Egyptian patients. *Meta Gene*. 2014 Sep 9; 2: 631–637. doi: 10.1016/j.mgene.2014.08.002.
 19. De Brito WB, Queiroz MAF, da Silva Graça Amoras E, Lima SS, da Silva Conde SRS, Dos Santos EJM et al. The TGF β 1 -509C/T polymorphism and elevated TGF- β 1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020 Sep; 225 (5): 152002. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152002.
 20. Falletti E, Fabris C, Toniutto P, Fontanini E, Cussigh A, Bitetto D et al. TGF-beta1 genotypes in cirrhosis: relationship with the occurrence of liver cancer. *Cytokine*. 2008 Nov; 44 (2): 256–261. doi: 10.1016/j.cyto.2008.08.008.
 21. Wu XD, Zeng K, Gong CS, Chen J, Chen YQ. Transforming growth factor- β genetic polymorphisms on development of liver cirrhosis in a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013 Jan; 40 (1): 535–543. doi: 10.1007/s11033-012-2090-1.
 22. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsirulnikova OM, Pashkova IE, Fomina VA, Shevchenko OP, Gautier SV. Analysis of the Association between the Tgfb1 Gene Haplotype and Liver Diseases in Children. *Acta Naturae*. 2023 Jul-Sep; 15 (3): 75–81. doi: 10.32607/actanaturae.19425.
 23. Курабекова РМ, Гичкун ОЕ, Цирульникова ОМ, Паушкова ИЕ, Вакурова ЕА, Шевченко ОП, Готье СВ. У детей с билиарной атрезией высокая встречаемость редких гаплотипов гена профиброгенного цитокина TGF β 1. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 168–175. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsirulnikova OM, Pashkova IE, Vakurova EA, Shevchenko OP, Gautier SV. High incidence of rare TGF β 1 haplotypes in children with biliary atresia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 168–175. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-168-175.
 24. Цирульникова ОМ, Гичкун ОЕ, Курабекова РМ, Стаханова ЕА, Паушкова ИЕ, Вакурова ЕА, Шевченко ОП. Фиброз нативной печени у детей – реципиентов печени: связь с генетическим полиморфизмом гена TGF β 1. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (4): 166–170. Tsirulnikova OM, Gichkun OE, Kurabekova RM, Stakhanova EA, Pashkova IE, Vakurova EA, Shevchenko OP. Native liver fibrosis in pediatric liver recipients: association with genetic polymorphism in the TGF β 1 gene. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (4): 166–170. doi: 10.15825/1995-1191-2024-4-166-170.
 25. Van Setten J, Warmerdam EG, Groot OQ, de Jonge N, Keating B, Asselbergs FW. Non-HLA Genetic Factors and Their Influence on Heart Transplant Outcomes: A Systematic Review. *Transplant Direct*. 2019 Jan 21; 5 (2): e422. doi: 10.1097/TXD.0000000000000859.
 26. Arrieta-Bolanos E, Mayor NP, Marsh SG, Madrigal JA, Apperley JF, Kirkland K et al. Polymorphism in TGF β 1 is associated with worse non-relapse mortality and overall survival after stem cell transplantation with unrelated donors. *Haematologica*. 2016 Mar; 101 (3): 382–390. doi: 10.3324/haematol.2015.134999.
 27. Larijani MS, Rad LN, Nikbin M, Bahiraei N, Javadi F, Daneshvar M et al. Impact of TGF- β 1 Gene Polymorphism (rs1800469) on Treatment Response to Pegylated Interferon/Ribavirin in Iranian Patients with Hepatitis C. *Clin Lab*. 2016; 62 (4): 609–614. doi: 10.7754/clinlab.2015.150807.

Статья поступила в редакцию 29.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 29.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-146-157

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ. ПЕРВОЕ В РФ КОГОРТНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.А. Банкеев¹, А.Б. Зулькарнаев¹, М.Г. Минина^{1, 2}, В.С. Богданов¹, Э.А. Тенчурина¹, В.М. Севостьянов¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Использование доноров с расширенными критериями является эффективным способом увеличения количества трансплантаций. При этом в России отсутствуют крупные исследования по оценке результатов трансплантации почки от доноров с расширенными критериями. В Москве в условиях эффективного функционирования оригинальной модели донорства органов для трансплантации накоплен значительный опыт работы с донорами, соответствующими расширенным критериям донорства почек по UNOS. В настоящей публикации представлены эпидемиологические характеристики доноров и реципиентов, включенных в исследование, и среднесрочные результаты трансплантаций почек от доноров с расширенными критериями. Исследование является первым в РФ когортным многоцентровым исследованием, посвященным трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. Основой базы данных стала систематизированная информация о донорах Московского городского координационного центра органного донорства ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ (МГКЦОД) за 2021–2022 гг. С 2021-го по 2022 г. в 21 стационаре города Москвы выполнены эксплантации у 254 доноров, соответствующих расширенным критериям UNOS. Время наблюдения за реципиентами после трансплантации было ограничено четырьмя годами. Выживаемость реципиентов составила 0,882 [95% ДИ 0,839; 0,927] через 4 года после трансплантации, трансплантата – 0,806 [95% ДИ 0,739; 0,880] (утрата по любой причине), 0,887 [95% ДИ 0,825; 0,952] (смерть-цензурированная выживаемость) соответственно. У реципиентов, получивших почки от доноров с расширенными критериями, отмечалась первичная функция трансплантата в 61,4%. Среднесрочная выживаемость реципиентов и трансплантатов является приемлемой и сопоставимой с аналогичными зарубежными исследованиями, что указывает на безопасность и эффективность увеличения количества трансплантаций почки посредством расширения критериев доноров.

Ключевые слова: трансплантация почки, доноры с расширенными критериями, смерть головного мозга, выживаемость трансплантата.

Для корреспонденции: Банкеев Дмитрий Александрович. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 17. Тел. (912) 743-09-97. E-mail: 79127430997@ya.ru

Corresponding author: Dmitry Bankeev. Address: 5/17, Vtoroy Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: (912) 743-09-97. E-mail: 79127430997@ya.ru

KIDNEY TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS. THE FIRST MULTICENTER COHORT STUDY IN THE RUSSIAN FEDERATION

D.A. Bankeev¹, A.B. Zulkarnaev¹, M.G. Minina^{1, 2}, V.S. Bogdanov¹, E.A. Tenchurina¹, V.M. Sevostyanov¹

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

The use of expanded criteria donors (ECDs) is an effective strategy to increase the availability of organs for transplantation. However, in Russia, there have been no large-scale studies evaluating the outcomes of kidney transplantation (KT) from ECDs. In Moscow, through successful implementation of an original organ donation model, considerable experience has been accumulated in managing donors who meet the UNOS expanded criteria for kidney donation. This paper presents the epidemiological characteristics of donors and recipients, as well as the medium-term outcomes of KT from ECDs. The study represents the first multicenter cohort study in the Russian Federation dedicated to kidney transplants from ECDs. The database was developed using systematized donor information from the Moscow Coordination Center for Organ Donation at Botkin Hospital for the period 2021–2022. During this time, 254 donors meeting UNOS expanded criteria underwent organ explantation at 21 hospitals in Moscow. The follow-up period for KT recipients was limited to four years. Recipient survival at 4 years after transplantation was 0.882 [95% CI 0.839–0.927], while overall graft survival (loss from any cause) was 0.806 [95% CI 0.739–0.880] and death-censored graft survival was 0.887 [95% CI 0.825–0.952]. Primary graft function was observed in 61.4% of recipients who received kidneys from ECDs. The medium-term survival rates of both recipients and grafts are acceptable and comparable to those reported in international studies, confirming the safety and effectiveness of expanding donor criteria to increase the number of kidney transplants.

Keywords: kidney transplantation, extended criteria donors, brain death, graft survival.

ВВЕДЕНИЕ

По данным сообщения регистра Российского трансплантологического общества [1], в период с 1 января 2021 года по 31 декабря 2022 года в г. Москве было выполнено 630 эксплантаций органов у посмертных доноров. В 2021 году из 298 (23,7 на 1 млн населения) эффективных доноров у 290 (97,3%) доноров диагностирована смерть головного мозга. В 2022 году было выполнено 332 (26,3 на 1 млн населения) изъятия органов, из них у 313 (94,3%) доноров диагностирована смерть головного мозга. Итого 254 (40,3%) донора соответствовали критериям расширенного донорства органов почек согласно UNOS [2].

Доноры почек с расширенными критериями, согласно UNOS [2], определяются как доноры в возрасте 60 лет и более или в возрасте 50–59 лет при наличии как минимум двух из следующих факторов – гипертоническая болезнь в анамнезе, смерть от острого нарушения мозгового кровообращения, концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л).

Несмотря на то что было доказано, что результаты трансплантации почек от этих доноров несколько хуже, чем от доноров со стандартными критериями [2–5], использование их остается эффективным

способом увеличения количества трансплантаций [5–9].

В России отсутствуют крупные исследования по оценке результатов трансплантации почки от доноров с расширенными критериями. При этом, по данным Российского трансплантологического общества, за последнее время отмечается прирост доноров старше 60 лет (с 10,7% в 2018 г. до 22,3% в 2023 г.) [10]. Кроме того, есть все основания полагать, что пул доноров и реципиентов, особенности кондиционирования доноров, продолжительность консервации и другие факторы могут существенно отличаться от других стран.

Цель настоящего исследования определяется исчерпывающей характеристикой доноров почек, отвечающих расширенным критериям UNOS, а также среднесрочными результатами трансплантации таких почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное многоцентровое исследование. Основой базы данных стала систематизированная информация о донорах Московского координационного центра органного донорства ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ (далее – МГКЦОД) за 2021–2022 гг. С 2021-го по 2022 г. в 21 стационаре

выполнены эксплантации у 254 доноров, соответствующих расширенным критериям UNOS.

Описательные статистики качественных показателей представлены в виде абсолютных частот и процентных долей. В некоторых случаях сумма количеств пациентов может отличаться от общего количества (n = 444), что обусловлено отсутствием информации по некоторым пациентам.

Количественные признаки описаны в виде среднего и стандартного отклонения при распределении, близком к нормальному. В иных случаях – в виде медианы и границ первого и третьего квартилей. Соответствие распределения нормальному оценивали при помощи визуального анализа частотных диаграмм и квантильных графиков («Q-Q plot»).

Анализ выживаемости проведен при помощи метода Каплана–Мейера. Рассчитаны точечные оценки и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). При анализе выживаемости почечных трансплантатов рассчитали три вида оценок: утрата трансплантата по любой причине (события: смерть реципиента с функционирующим трансплантатом, удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата); смерть-цензурированная утрата трансплантата (события: удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом – цензурирование); утрата функции трансплантата (событие: утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом и удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии – цензурирование).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие характеристики доноров и реципиентов

Общие характеристики доноров и реципиентов, которые получили почку, представлены в табл. 1. Доноры были несколько старше реципиентов, при этом минимальный возраст доноров составил 50 лет (что определялось определением доноров с расширенными критериями), реципиентов – 19 лет. Средний индекс массы тела доноров выше 30, что свидетельствует о преобладании среди них лиц с предожирением или ожирением.

Медиана времени нахождения доноров в стационаре находится в диапазоне 2–3 суток: 51,5 часа [31,3; 85,8], от 13,2 до 446,3 часа. В единственном случае эксплантация была выполнена на 18-е сутки с момента госпитализации, в остальных случаях максимальная длительность госпитализации была

до 10 суток. У большей доли эффективных доноров (97,6%; n = 248) была диагностирована смерть головного мозга в результате острого нарушения мозгового кровообращения, тогда как черепно-мозговая травма (ЧМТ) как причина смерти доноров была диагностирована только в 6 случаях (2,4%).

Большая доля доноров имели группу крови 0(I) или A(II) 94 (37,0%) и 95 (37,4%) соответственно, группы B(III) и AB(IV) встречались реже: 42 (16,5%) и 23 (9,1%) соответственно.

Коморбидный фон доноров, особенности кондиционирования и эксплантации

У 18 (7,1%) доноров была проведена успешная сердечно-легочная реанимация (длительностью от 5 до 40 минут, медиана 15 [10; 20]). Больше чем у половины доноров (57,5%; n = 146) были выявлены признаки нарушений обмена глюкозы. Этот статус определяли как подтвержденный сахарный диабет или необходимость во введении инсулина в период кондиционирования. При этом в 14,6% случаев (n = 37) у пациентов был подтвержденный сахарный диабет, а в 23,6% случаев (n = 60) в связи со стойкой гипергликемией требовалось неоднократное выведение инсулина. Необходимо отметить, что растворы глюкозы при кондиционировании потенциальных доноров не использовались. Состояние, обозначенное в табл. 2 как системный атеросклероз, представляет собой обобщенный статус, определяемый как множественное поражение артериального русла по

Таблица 1

Общие характеристики эффективных доноров с диагностированной смертью головного мозга General characteristics of effective organ donors diagnosed with brain death

Характеристики	Доноры, n = 254	Реципиенты, n = 444
Возраст, годы	58,3 (4,8), от 50,0 до 74,0	51,6 (9,6), от 19,0 до 72,0
Мужчины / женщины	155 (61,0%) / 99 (39,0%)	271 (60,2%) / 179 (39,8%)
Вес, кг	90,9 (18,2), от 50,0 до 150,0	76,2 (16,1), от 40,0 до 125,0
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 (5,9), от 18,4 до 54,7	25,8 (4,5), от 13,6 до 38,4
Площадь поверхности тела, м ²	2,1 (0,2), от 1,5 до 2,7	1,9 (0,2), от 1,3 до 2,6

Примечание. Описательные статистики: n (%); среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум.

Note. Descriptive statistics: n (%); mean (SD), minimum and maximum; median [Q1; Q3], minimum and maximum.

данным инструментальных методов исследования и визуальной оценки доступного артериального русла на этапе эксплантации органов.

Почти все доноры до кондиционирования или в период кондиционирования нуждались в вазопрессорной поддержке – введении норадреналина. При этом к моменту изъятия органов доля пациентов, нуждающихся во введении норадреналина, снизилась. Адреналин использовался лишь у 2,8% доноров (n = 7), и ни у одного из них на момент изъятия.

У большинства доноров было выполнено мультиорганное изъятие – 182 (71,7%), рис. 1. Печень изъята у 183 доноров (71,7%), сердце – у 96 (37,8%).

У 23 доноров (9,1%) не было изъято ни одной почки, а у 18 (7,1%) была изъята только одна. Таким образом, от 254 доноров было получено 444 почки (левых – 218, правых – 226). Причины отказа от изъятия или трансплантации представлены в табл. 3.

Далее представлены лабораторные данные 231 эффективного донора почек, когда была изъята хотя бы одна почка с целью трансплантации (табл. 4).

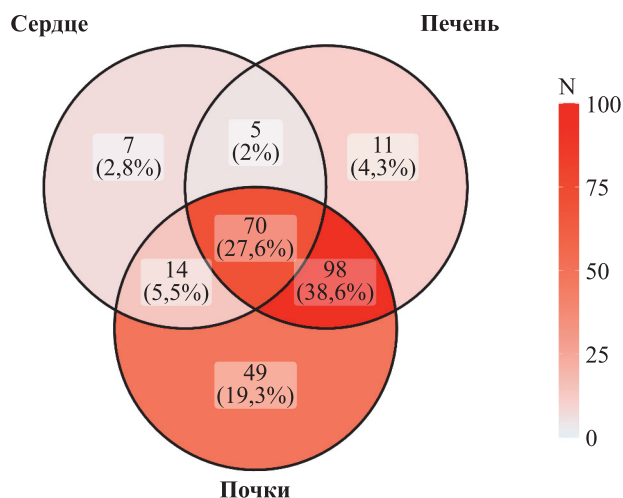


Рис. 1. Структура эксплантаций органов у доноров

Fig. 1. Organ retrieval structure in donors

Таблица 2

Коморбидный фон доноров органов
Comorbid background of organ donors

Характеристики доноров	n = 254
Введение инсулина в период кондиционирования потенциального донора	146 (57,5%)
Стойкая гипергликемия в период кондиционирования потенциального донора	60 (23,6%)
Подтвержденный сахарный диабет	37 (14,6%)
Признаки нарушений обмена глюкозы	146 (57,5%)
Подтвержденная артериальная гипертензия	251 (98,8%)
Системный атеросклероз	171 (67,3%)
Ишемическая болезнь сердца	242 (95,3%)
Хроническая сердечная недостаточность	135 (53,1%)
Введение норадреналина до изъятия	252 (99,2%)
Максимальная доза, нг/кг/мин	525 [330; 800], от 60 до 3700
Введение норадреналина на момент изъятия	212 (83,5%)
Доза, нг/кг/мин	150 [75,5; 340], от 10 до 1200
Адреналин, нг/кг/мин	
0	247 (97,2%)
50	3 (1,2%)
100	2 (0,8%)
200	2 (0,8%)

Примечание. Описательные статистики: n (%); среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум.

Note. Descriptive statistics: n (%); mean (SD), minimum and maximum; median [Q1–Q3], minimum and maximum.

Таблица 3

Причины отказа от изъятия или трансплантации почек
Reasons for refusal to harvest or transplant kidneys

Причины	Обе почки (n = 23)	Одна почка (n = 18)
Гипоплазия почек, «сморщенные» почки	7	4
Наличие очагов гипоперфузии	4	–
Заместительная почечная терапия по причине ХБП 5Д	3	–
Инфицированная брюшная полость	2	–
Наличие очагов гипоперфузии и кисты почек	2	–
«Сморщенные» почки и кисты почек	1	2
Кисты почек	1	5
Облитерирующий атеросклероз сосудов почек	1	3
Облитерирующий атеросклероз сосудов и кисты почек	1	–
Гистологически подтвержденное образование почек	1	–
Гидронефроз	–	1
Образование почки неясной этиологии	–	1
Отсутствие почки (аномалия/удалена)	–	1
Повреждение паренхимы	–	1

Реципиенты: причины хронической болезни почек (ХБП) и коморбидный фон

У 36 (8,4%) пациентов выполнена додиализная трансплантация, 337 (78,4%) до трансплантации почки получали лечение программным гемодиализом, 34 (7,9%) – перитонеальным диализом, а у 23 (5,3%) была выполнена конверсия заместительной почечной терапии с перитонеального диализа на гемодиализ. Длительность заместительной почечной терапии у пациентов на диализе составила 24 [12; 48], от 1 до 240 месяцев.

Причины ХБП и коморбидный фон реципиентов представлены в табл. 5 и 6.

Реципиенты: иммунологический фон

Большая доля реципиентов имели 3–4–5 несовпадений с донором по локусам A, B, Dq системы HLA.

Таблица 4

Лабораторные показатели у эффективных доноров почки с диагностированной смертью головного мозга

Laboratory parameters in effective kidney donors diagnosed with brain death

Характеристики доноров	n = 231
Гемоглобин, г/л	141,2 (20,0), от 75,0 до 199,0
Креатинин, мкмоль/л	
при поступлении	82,0 [67,0; 99,5], от 33,0 до 262,0
максимальный	92,0 [74,0; 118,5], от 33,0 до 507,0
перед изъятием	88,0 [70,0; 109,5], от 33,0 до 507,0
Мочевина, ммоль/л	
при поступлении	5,0 [4,0; 7,0], от 2,0 до 15,0
максимальный	7,0 [5,0; 8,0], от 2,0 до 27,0
перед изъятием	6,0 [5,0; 8,0], от 2,0 до 27,0
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	
при поступлении	79,5 (21,0), от 22,7 до 134,7
минимальная	70,2 (24,4), от 10,1 до 134,7
перед изъятием	73,8 (23,8), от 10,1 до 134,7
Аланинаминотрансфераза (АлАТ), ед./л	
при поступлении	28,0 [23; 0; 43,0], от 7,0 до 406,0
максимальный	31,0 [23,0; 54,0], от 7,0 до 866,0
перед изъятием	28,0 [21,0; 46,0], от 7,0 до 866,0
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ), ед./л	
при поступлении	25,0 [18,0; 36,0], от 5,0 до 413,0
максимальный	26,0 [19,0; 41,0], от 5,0 до 1,090,0
перед изъятием	24,5 [17,0; 36,0], от 5,0 до 1,090,0

Примечание. Описательные статистики: среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум.

Note. Descriptive statistics: mean (SD), minimum and maximum; median [Q1–Q3], minimum and maximum.

В 36 случаях (8,2%) трансплантация была выполнена при несовпадении по всем трем локусам. В 6 случаях у донора была группа крови АВ, при этом лист ожидания реципиентов данной группы ожидаемо весьма ограничен. В 2 случаях (0,5%) трансплантация была выполнена при отсутствии HLA-несовпадений по трем локусам – рис. 2.

Важно отметить, что более половины реципиентов (54,1%) имели одно несовпадение по локусу DqB1, а у 19,9% реципиентов отсутствовали несовпадения по локусу DqB1, что является отражением практического действия регионального нормативного акта – Приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 19.10.2017 № 737 «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю «хирургия» (трансплантация органов и тканей человека) в городе Москве», направленного на совершенствование системы донорства и трансплантации в Москве.

16,4% (73) реципиентов имели предсуществующие анти-HLA антитела с MFI более 500 единиц. MFI I класса >500 единиц имели 40 (9,2%) реципиентов (2071,5 [1111,0; 3799], от 725 до 19 477 единиц), MFI II класса >500 единиц – 56 (12,8%) реципиентов (2618 [1305,5; 7269], от 526 до 20 772 единиц). Изоли-

Таблица 5

Причины хронической болезни почек у реципиентов

Causes of chronic kidney disease in kidney transplant recipients

Причина ХБП	n = 444
Хронический гломерулонефрит	179 (41,6%)
Диабетическая нефропатия	49 (11,4%)
Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек	61 (14,2%)
Гипертоническая нефропатия (нефроангиосклероз)	44 (10,2%)
Тубулоинтерстициальный нефрит	25 (5,6%)
– мочекаменная болезнь	14 (3,3%)
– подагра	9 (2,1%)
Вторичные гломерулопатии	22 (5%)
– АНЦА-васкулит	8 (1,9%)
– антифосфолипидный синдром	3 (0,7%)
– атипичный гемолитико-уремический синдром	2 (0,5%)
– тромботическая микроангиопатия	2 (0,5%)
– системная красная волчанка	7 (1,6%)
Неизвестная причина	55 (12,2%)
Прочее	15 (3,3%)
– нефрэктомия (травма / злокачественное новообразование)	2 (0,4%)
– аномалия развития	13 (2,9%)

Таблица 6
Коморбидный фон реципиентов
Comorbid background of kidney transplant recipients

Характеристики реципиентов	n = 444
Артериальная гипертензия	428 (99,5%)
Ишемическая болезнь сердца	73 (17,0%)
ишемическая болезнь сердца + стентирование коронарных артерий в анамнезе	47 (10,9%)
Хроническая сердечная недостаточность	63 (14,7%)
Фибрилляция предсердий	26 (6,0%)
Сахарный диабет	62 (14,4%)
с осложнениями	44 (10,2%)
без осложнений	18 (4,2%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	21 (4,9%)
Хронический пиелонефрит	59 (13,7%)
Ренопривное состояние	30 (7,0%)
Хроническое обструктивное заболевание легких	3 (0,7%)
Острое нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	15 (3,5%)
Злокачественное новообразование	13 (3,0%)
Вирусный гепатит С	35 (8,1%)
Вирусный гепатит В	8 (1,9%)
ВИЧ-инфекция	2 (0,5%)
Трансплантация печени в анамнезе	1 (0,2%)
Трансплантация сердца в анамнезе	1 (0,2%)
Гиперпаратиреоз	235 (54,7%)
Многоузловой зоб	7 (1,6%)
Аутоиммунный тиреоидит	9 (2,1%)
Тиреотоксикоз	4 (0,9%)
Подагра	27 (6,3%)
Системная красная волчанка	7 (1,6%)
Ревматоидный артрит	1 (0,2%)
Тромбофилия	9 (2,1%)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	5 (1,2%)

рованно к первому классу было сенсibilизировано 17 (3,8%) реципиентов, ко второму – 33 (7,4%), к обоим классам – 23 (5,2%) реципиентов.

Реципиенты: особенности трансплантации и послеоперационного периода

У 366 (85,1%) пациентов была выполнена первая трансплантация почки, у 59 (13,7%) – вторая, у 5 (1,2%) – третья. Медиана продолжительности консервации трансплантата составила 14,4 [12,3; 17], от 6,9 до 26 часов, продолжительности госпитализации реципиента – 18 [13; 26], от 5 до 106 дней.

362 (84,2%) пациента получили в качестве индукции иммуносупрессии базиликсимаб и метилпреднизолон, 61 (14,2%) – антиtimoцитарный иммуноглобулин и метилпреднизолон, 4 (0,9%) – базиликсимаб + антиtimoцитарный иммуноглобулин + метилпреднизолон, 3 (0,7%) пациента получили только метилпреднизолон.

403 (93,9%) пациента в качестве послеоперационной иммуносупрессии получали стандартную трехкомпонентную терапию: ингибиторы кальциневрина, микофенолаты и метилпреднизолон, 24 (5,6%) – эверолимус, ингибиторы кальциневрина и метилпреднизолон, 1 (0,2%) – эверолимус, микофенолаты и метилпреднизолон. Среди пациентов, получавших ингибиторы кальциневрина, 390 (90,7%) получали такролимус, а 38 (8,8%) – циклоспорин А.

Примерно у трети реципиентов функция трансплантата была отсроченной: 147 (34,3%). Отсроченную функцию определяли как потребность в диализе в течение первой недели (вне зависимости от количества сеансов). Медиана количества сеансов гемодиализа у таких пациентов составила 3 [2; 6],

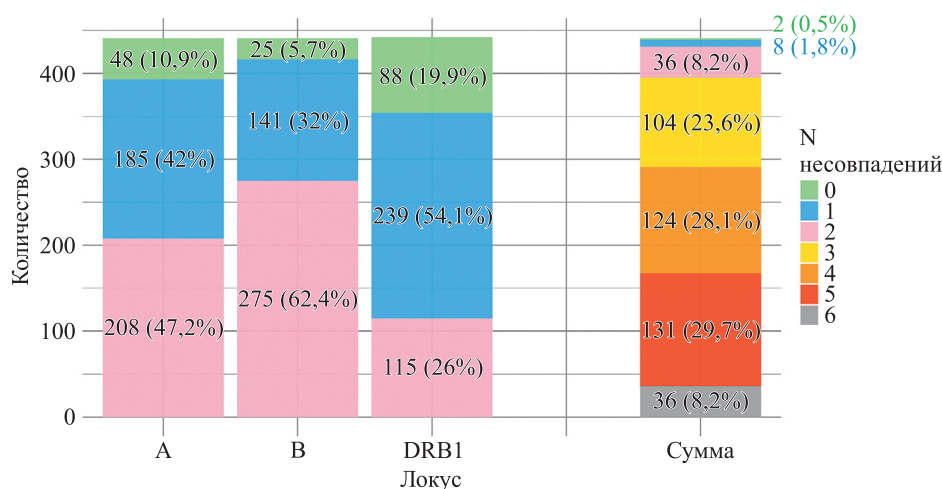


Рис. 2. Количество HLA-несовпадений. Вычисляли количество антигенов донора, отсутствующих у реципиентов
 Fig. 2. Number of HLA mismatches. The number of donor antigens absent in each recipient was calculated

от 1 до 26. У 263 (61,4%) реципиентов функция трансплантата была первичная. Первично не функционирующий трансплантат был в 18 (4,2%) случаях.

Примерно у четверти пациентов в период госпитализации для трансплантации почки развились хирургические или урологические осложнения – 109 (25,3%) пациентов, хирургические в сочетании с урологическими – в 12 (2,8%) случаях. Наиболее частым хирургическим осложнением было лимфоцеле ложа трансплантата – 26 (5,9%) случаев, забрюшинная гематома – 17 (3,8%) случаев и инфицирование послеоперационной раны – 11 (2,5%) случаев, при этом в 6 случаях применялась VAC-терапия. Реконструкция сосудов трансплантата потребовалась в 9 (2%) случаях. Интраоперационное кровотечение и аневризма почечной артерии трансплантата развились в 1 (0,2%) случае. В 8 (1,8%) случаях отмечено сочетание различных хирургических осложнений.

Среди урологических осложнений чаще всего встречался пиелонефрит трансплантата – 40 (9,0%) случаев. Некроз мочеточника – 16 (3,6%) случаев, гидронефроз трансплантата – 13 (3,0%) случаев, забрюшинный мочевой затек – 12 (2,7%) случаев, пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 3 (0,7%) случая. Сочетание различных урологических осложнений отмечено в 20 (4,5%) случаях.

За время наблюдения, ограниченное 4 годами, 272 (61,2%) реципиента были повторно госпитализированы (от 1 до 8 раз). Общее количество повторных госпитализаций 567, частота составила 3,95 [95% ДИ 3,63; 4,29] на 100 пациенто-месяцев наблюдения. Причинами для повторных госпитализаций были необходимость терапевтического вмешательства (в том числе дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) – 214 пациентов (48,2%), необходимость терапевтического вмешательства (в том числе дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) в сочетании с отдаленными хирургическими осложнениями / заболеваниями – 18 пациентов (4,1%), необходимость терапевтического вмешательства (в том числе дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) в сочетании с отдаленными урологическими осложнениями / заболеваниями – 17 пациентов (3,8%), урологические осложнения / заболевания – 14 пациентов (3,2%), хирургические осложнения / заболевания – 9 пациентов (2,0%).

Реципиенты: результаты пункционных биопсий

В период госпитализации для трансплантации почки пункционная биопсия выполнена в 75 (16,9%)

случаях. «Нулевые», или протокольные, биопсии в раннем послеоперационном периоде не выполнялись. Поводом для биопсии была дисфункция трансплантата с замедленным восстановлением или отсутствием почечной функции.

После выписки из стационара биопсия почечного трансплантата была выполнена у 81 реципиента (18,2%) – данные представлены в табл. 7. Медиана срока от трансплантации до биопсии составила 13,8 [6,1; 23,5], от 2,9 до 44,7 мес.

Реципиенты: выживаемость реципиентов, выживаемость и функция трансплантатов

Выживаемость реципиентов представлена на рис. 3. Выживаемость через три месяца, год, два, три и четыре года составила: 0,981 [95% ДИ 0,968; 0,994], 0,950 [95% ДИ 0,929; 0,971], 0,940 [95% ДИ 0,917; 0,963], 0,910 [95% ДИ 0,881; 0,939], 0,882 [95% ДИ 0,839; 0,927] соответственно. За период наблюде-

Таблица 7

Результаты пункционных биопсий

Puncture biopsy results

Результат биопсии	Ранний период*, n = 75	Поздний период, n = 81
Донорская патология	30 (40,5%)	15 (18,5%)
Острый канальцевый некроз	60 (81,1%)	25 (30,9%)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	7 (9,5%)	20 (24,7%)
Интерстициальный фиброз**	8 (10,8%)	39 (48,1%)
Доля интерстициального фиброза, %	22,5 [15; 35], от 5 до 50	20 [15; 35], от 5 до 70
Атрофия канальцев	11 (14,9%)	39 (48,1%)
Токсичность ингибиторов кальциневрина	7 (9,5%)	8 (9,9%)
IgA-нефропатия	0	3 (3,7%)
Тромботическая микроангиопатия	2 (2,7%)	1 (1,2%)
Оксалоз	1 (1,4%)	0
Отторжение	27 (36,0%)	41 (50,6%)
острое клеточное	11 (14,7%)	11 (13,8%)
острое гуморальное	11 (14,7%)	15 (18,8%)
острое смешанное	5 (6,7%)	5 (6,3%)
хроническое активное отторжение	0	10 (12,3%)

Примечание. Описательные статистики: n (%); медиана [Q1; Q3], минимум и максимум; * – госпитализация для трансплантации почки; ** – среди пациентов, у которых выявлен интерстициальный фиброз.

Note. Descriptive statistics: n (%); median [Q1–Q3], minimum and maximum; * – hospitalization for kidney transplantation; ** – among patients with interstitial fibrosis.

ния умерло 37 пациентов. Причинами смерти были острый инфаркт миокарда (9 пациентов), COVID-19 (8 пациентов), не COVID-19-ассоциированная пневмония (8 пациентов), сепсис (5 пациентов), острое нарушение мозгового кровообращения (3 пациента), перитонит (1 пациент), злокачественное новообразование (1 пациент), нарушение ритма сердца (1 паци-

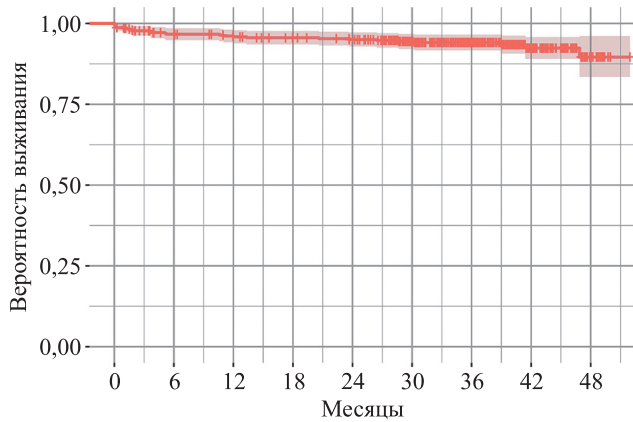


Рис. 3. Выживаемость реципиентов. Представлены значения функции выживания и 95% ДИ

Fig. 3. Recipient survival. Survival function values are shown with 95% confidence intervals (CI)

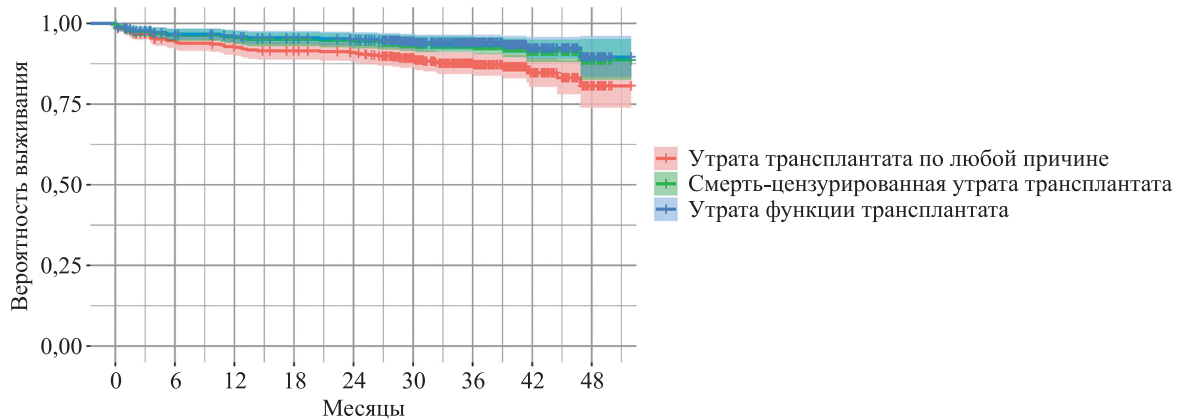


Рис. 4. Выживаемость почечных трансплантатов. Представлены значения функций выживания и 95% ДИ. Утрата трансплантата по любой причине (события: смерть реципиента с функционирующим трансплантатом, удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата). Смерть-цензурированная утрата трансплантата (события: удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом – цензурирование). Утрата функции трансплантата (событие: утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом и удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии – цензурирование)

Fig. 4. Renal transplant survival. Survival rates and 95% confidence intervals (CI) are presented. Transplant loss for any reason: events included death of the recipient with a functioning transplant, retrieval of a functioning transplant for the purpose of discontinuing immunosuppressive therapy, or loss of transplant function. Death-censored graft loss: events included retrieval of a functioning graft for the purpose of discontinuing immunosuppressive therapy or loss of graft function; death of the recipient with a functioning graft was considered a censoring event. Transplant loss of function: events included graft loss; death of the recipient with a functioning graft and retrieval of a functioning graft for the purpose of discontinuing immunosuppressive therapy were considered censoring events

ент), острая печеночно-клеточная недостаточность и тромбоз воротной вены (1 пациент).

Выживаемость почечного трансплантата через три месяца, год, два, три и четыре года составила:

- 0,967 [95% ДИ 0,950; 0,985], 0,926 [95% ДИ 0,900; 0,952], 0,910 [95% ДИ 0,882; 0,939], 0,876 [95% ДИ 0,843; 0,911], 0,806 [95% ДИ 0,739; 0,880] соответственно для утраты трансплантата по любой причине;
- 0,975 [95% ДИ 0,959; 0,990], 0,956 [95% ДИ 0,936; 0,977], 0,945 [95% ДИ 0,922; 0,968], 0,936 [95% ДИ 0,911; 0,961], 0,887 [95% ДИ 0,825; 0,952] соответственно для смерти-цензурированной утраты трансплантата;
- 0,977 [95% ДИ 0,963; 0,992], 0,958 [95% ДИ 0,939; 0,979], 0,950 [95% ДИ 0,929; 0,972], 0,941 [95% ДИ 0,917; 0,965], 0,896 [95% ДИ 0,835; 0,961] соответственно для утраты функции трансплантата (рис. 4).

Интенсивность (частота) наступления событий была максимальной в течение первого года (рис. 5).

Функции трансплантата, оцененные по динамике расчетной скорости клубочковой фильтрации и креатинина, представлены на рис. 6 и 7 соответственно.

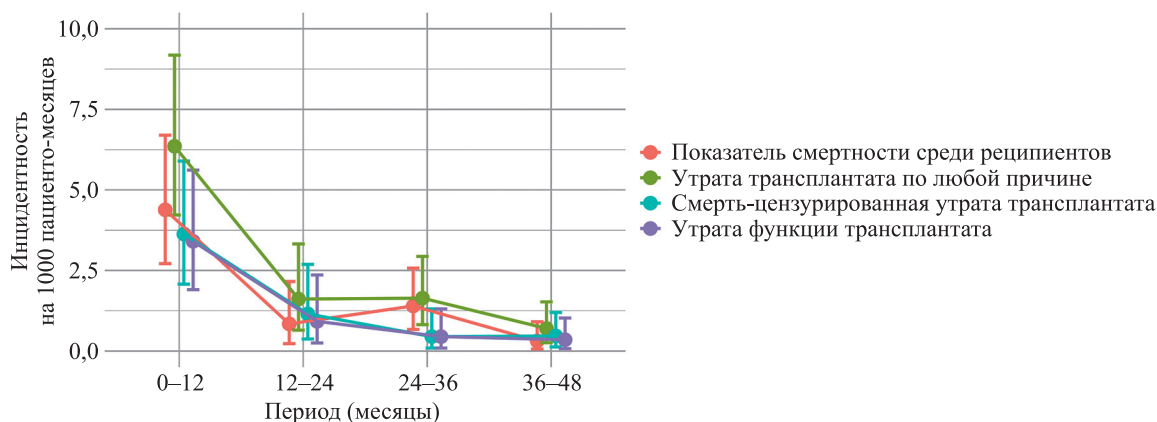


Рис. 5. Интенсивность событий по периодам: смерть реципиентов, утрата трансплантата по любой причине, смерть-цензурированная утрата трансплантата и утрата функции трансплантата. Представлены точечные оценки и 95% ДИ

Fig. 5. Event intensity by follow-up period: recipient deaths, graft losses for any reason, death-censored graft losses, and graft function loss. Point estimates are shown with 95% confidence intervals (CI)

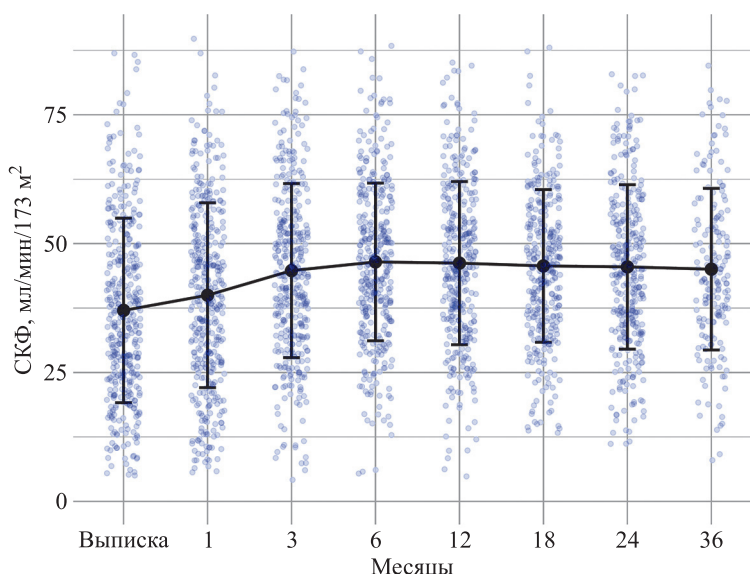


Рис. 6. Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI). Представлены средние и стандартные отклонения, индивидуальные значения

Fig. 6. Dynamics of estimated glomerular filtration rate (eGFR, CKD-EPI). Mean values with standard deviations and individual data points are presented

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент наблюдается устойчивая тенденция к «старению» донорского пула. По данным Eurotransplant, в 2015–2024 гг. доля посмертных доноров в возрасте ≥ 65 лет возросла с 22,4 до 26,4% [11]. В Испании за период 2014–2023 гг. удельный вес доноров 45–59 лет оставался практически стабильным (28,7–29,2%), при этом доля доноров 60–69 лет увеличилась с 23,8 до 27,2%, а 70–79 лет – с 21,2 до 25,1% [12]. Querard et al. провели систематический обзор и метаанализ 32 исследований, сравнивающих выживаемость реципиентов почек доноров со стандартными и расширенными критери-

ями – сводная 5-летняя выживаемость пациентов составила 86,4 и 78,4% соответственно [4]. Также было отмечено значимое различие между европейскими и североамериканскими данными: в Европе 5-летняя выживаемость у реципиентов почек стандартных доноров и с расширенными критериями была ближе друг к другу (90,3 и 85,3%), чем в Северной Америке – 83,6 и 73,4% [13].

При оценке долгосрочных результатов во французском проспективном исследовании, опубликованном в British Medical Journal в 2015 г., 7-летняя выживаемость трансплантата составила 80% для доноров с расширенными критериями против 88% для

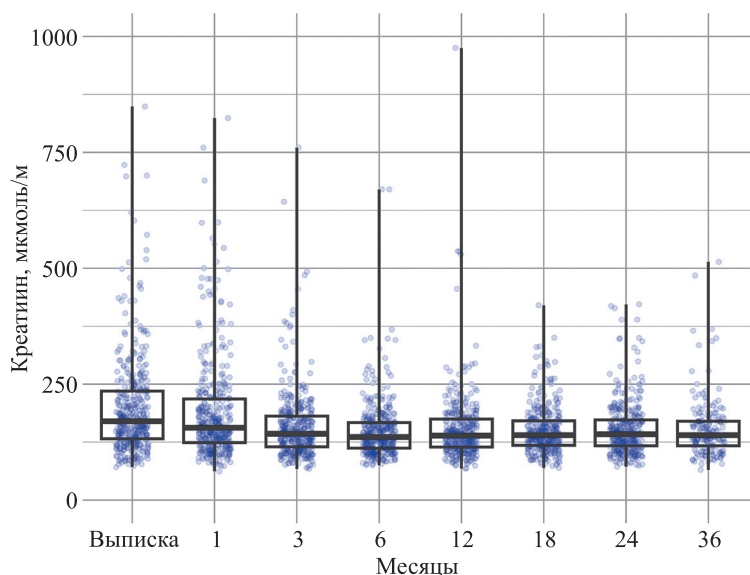


Рис. 7. Динамика креатинина сыворотки крови. Представлены медианы, границы первого и третьего квартилей, индивидуальные значения

Fig. 7. Serum creatinine dynamics. Medians, first and third quartile limits, and individual values are presented

стандартных доноров, что подчеркивает умеренно худшие показатели «жизнеспособности» трансплантата при сохранении клинической ценности расширения донорских критериев в условиях дефицита органов [14].

Представленные данные обосновывают необходимость и целесообразность расширения критериев донорства почек при условии тщательного подбора пары «донор–реципиент», стратификации риска и оптимизации перипроцедурного ведения. Такой подход позволяет снижать смертность пациентов за счет сокращения времени на диализе, одновременно учитывая потенциальные ограничения по выживаемости трансплантата.

В представленном исследовании антропометрические и половозрастные показатели у доноров и реципиентов сопоставимы. Средний возраст несколько различается, но это можно объяснить тем, что минимальный возраст донора, соответствующего расширенным критериям, составляет 50 лет.

Обращает на себя внимание большая частота сахарного диабета и системного атеросклероза у рассматриваемой категории доноров. Известно, что сахарный диабет у донора сопряжен с ухудшением результатов трансплантации [15, 16]. Данный факт в комплексе с тем, что почки, полученные от доноров с расширенными критериями, могут быть более подвержены повреждающему действию ишемии во время консервации [17, 18], диктует необходимость будущих исследований по определению оптимальной тактики распределения данных органов и совершенствованию технологии консервации, учитывая

прогрессивное развитие перфузионных технологий консервации.

Удельный вес доноров, нуждающихся в инотропной поддержке гемодинамики к моменту изъятия, в нашем исследовании снизился, что косвенно указывает на эффективность используемых мероприятий при кондиционировании донора. У ряда доноров наблюдали увеличение уровня азотемии и снижение скорости клубочковой фильтрации, что можно объяснить проявлениями шока, наличием высокодозной инотропной поддержки (в ряде случаев – с введением адреналина), использованием рентгеноконтрастных препаратов при диагностике смерти мозга. При этом есть свидетельства в пользу того, что острое повреждение почек у доноров перед изъятием не сопряжено с ухудшением среднесрочных результатов трансплантации [19–21].

Тревожным, но весьма традиционным даже для общей популяции реципиентов является увеличение возвратной патологии в течение 3–4 лет после трансплантации (в частности, фокально-сегментарного гломерулосклероза), в том числе и в России [22, 23]. По-видимому, это можно объяснить отсутствием верификации причины хронической болезни почек у реципиентов, на что косвенно указывает большая частота (41,6%) диагноза «хронический гломерулонефрит».

Наибольшая частота смертей реципиентов, а также утраты почечного трансплантата наблюдается в первый год после трансплантации. При этом отдаленную выживаемость почечных трансплантатов можно признать удовлетворительной даже в

сравнении с общей популяцией реципиентов [24], а также донорами со стандартными критериями [25]. Почечная функция улучшилась к шести месяцам после трансплантации и дальше оставалась относительно стабильной. Схожие результаты были получены в другом исследовании [26]: большая распространенность артериальной гипертензии и диабета, повышенный уровень креатинина перед изъятием при сопоставимой со стандартными донорами долгосрочной выживаемости реципиентов. Отметим, что есть работы [27, 28], которые свидетельствуют о худших результатах при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями в сравнении со стандартными донорами. Тем не менее выживаемость реципиентов больше, чем у пациентов в листе ожидания [29].

В данной публикации представлены описательные статистики и выживаемость реципиентов и трансплантатов. Анализ факторов, потенциально влияющих на выживаемость реципиентов и трансплантатов, будет приведен позднее.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ. Вместе с тем факт того, что в исследование вошли результаты трансплантации от всех доноров, соответствующих критериям включения, позволяет нам надеяться на объективность выводов. Во многих случаях (например, при описании коморбидного фона) мы не имели возможности ретроспективно точно подтвердить тот или иной диагноз и ориентировались на записи медицинской карты. Коморбидный фон реципиента является самой спорной частью работы. Вместе с тем критерии возможности включения в лист ожидания и трансплантации почки в анализируемой когорте в значительной мере стандартизированы, что позволяет предполагать отсутствие там пациентов с декомпенсированными заболеваниями экстрапочечных органов. При описании результатов биопсии мы не учитывали категории по Banff-классификации и ограничились только профилем отторжения (клеточное/гуморальное/смешанное), чтобы получить большее количество пациентов в каждой категории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У трети реципиентов, получивших почки от доноров с расширенными критериями и смертью головного мозга, отмечена отсроченная функция трансплантата. По мере увеличения срока после трансплантации возрастает частота встречаемости возвратной патологии. Хорошая трех- и четырехлетняя выживаемость трансплантата позволяет рассмат-

ривать этот пул доноров как эффективное средство увеличения количества трансплантаций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гомье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (3): 8–31. *Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 8–31. doi: 10.15825/1995-1191-2022-3-8-31.
2. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3 Suppl 4: 114–125. doi: 10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x.
3. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larret D, Lorent M et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016 Apr; 29 (4): 403–415. doi: 10.1111/tri.12736.
4. Barreda Monteoliva P, Redondo-Pachón D, Miñambres García E, Rodrigo Calabria E. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022 Mar-Apr; 42 (2): 135–144. doi: 10.1016/j.nefro.2021.01.005.
5. Sandes-Freitas TV de. Expanded donor criteria in kidney transplantation: a suitable option to increase the donor pool in Brazil? *J Bras Nefrol*. 2016 Jul-Sep; 38 (3): 273–274. doi: 10.5935/0101-2800.20160040.
6. Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K et al. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb; 30 (2): 217–222. doi: 10.1093/ndt/gfu212.
7. Schold JD, Hall YN. Enhancing the expanded criteria donor policy as an intervention to improve kidney allocation: is it actually a «net-zero» model? *Am J Transplant*. 2010 Dec; 10 (12): 2582–2585. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03320.x.
8. Hwang JK, Park SC, Kwon KH, Choi BS, Kim JJ, Yang CW et al. Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded criteria deceased donors at a single center: comparison with standard criteria deceased donors. *Transplant Proc*. 2014; 46 (2): 431–436. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.061.
9. Rouhi AD, Choudhury RA, Hoeltzel GD, Prins K, Yoeli D, Moore HB et al. Uncontrolled donation after cardiac death kidney transplantation: Opportunity to

- expand the donor pool? *Am J Surg.* 2023 Jun; 225 (6): 1102–1107. doi: 10.1016/j.amjsurg.2022.12.014.
10. 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. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-8-31.
 11. Eurotransplant International Foundation [Электронный ресурс/Internet]. URL: <https://statistics.eurotransplant.org/> (дата обращения/date of access: 13.06.2025).
 12. [www.ont.es/Actividad de donaci3n y trasplante Espa3a 2023.pdf](http://www.ont.es/Actividad%20de%20donaci%C3%B3n%20y%20trasplante%20Espa%C3%B1a%202023.pdf).
 13. Patel K, Brotherton A, Chaudhry D, Evison F, Nieto T, Dabare D, Sharif A. All Expanded Criteria Donor Kidneys are Equal But are Some More Equal Than Others? A Population-Cohort Analysis of UK Transplant Registry Data. *Transpl Int.* 2023 Sep 4; 36: 11421. doi: 10.3389/ti.2023.11421.
 14. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ.* 2015 Jul 31; 351: h3557.
 15. Gilbert A, Scott D, Stack M, de Mattos A, Norman D, Rehman S et al. Long-standing donor diabetes and pathologic findings are associated with shorter allograft survival in recipients of kidney transplants from diabetic donors. *Mod Pathol.* 2022 Jan; 35 (1): 128–134. doi: 10.1038/s41379-021-00927-2.
 16. Ahmad M, Cole EH, Cardella CJ, Cattran DC, Schiff J, Tinckam KJ, Kim SJ. Impact of deceased donor diabetes mellitus on kidney transplant outcomes: a propensity score-matched study. *Transplantation.* 2009 Jul 27; 88 (2): 251–260. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ac68a9.
 17. Kim SM, Ahn S, Min SI, Park D, Park T, Min SK et al. Cold ischemic time is critical in outcomes of expanded criteria donor renal transplantation. *Clin Transplant.* 2013 Jan-Feb; 27 (1): 132–139. doi: 10.1111/ctr.12034.
 18. Johnston TD, Thacker LR, Jeon H, Lucas BA, Ranjan D. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clin Transplant.* 2004; 18 Suppl 12: 28–32. doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00214.x.
 19. Hall IE, Akalin E, Bromberg JS, Doshi MD, Greene T, Harhay MN et al. Deceased-donor acute kidney injury is not associated with kidney allograft failure. *Kidney Int.* 2019 Jan; 95 (1): 199–209. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.047.
 20. Van der Windt DJ, Mehta R, Jorgensen DR, Bou-Samra P, Hariharan S, Randhawa PS et al. Donor acute kidney injury and its effect on 1-year post-transplant kidney allograft fibrosis. *Clin Transplant.* 2020 Feb; 34 (2): e13770. doi: 10.1111/ctr.13770.
 21. Pei J, Cho Y, See YP, Pascoe EM, Viecelli AK, Francis RS et al. Impact of deceased donor with acute kidney injury on subsequent kidney transplant outcomes – an ANZDATA registry analysis. *PLoS One.* 2021 Mar 25; 16 (3): e0249000. doi: 10.1371/journal.pone.0249000.
 22. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* 2017 Aug; 92 (2): 461–469. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.015.
 23. Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Зайденов ВА, Томилина НА. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (1): 45–54. Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyukhina LYu, Kim IG, Zaydenov VA, Tomilina NA. Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (1): 45–54. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54.
 24. USRDS [Internet]. Annual Data Report. Available at: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/>. Accessed June 23, 2025.
 25. Ko KJ, Kim YH, Kwon KH, Kim MH, Jun KW, Hwang JK et al. Kidney Transplantation Using Expanded-Criteria Deceased Donors: A Comparison With Ideal Deceased Donors and Non-Expanded-Criteria Deceased Donors. *Transplant Proc.* 2018 Dec; 50 (10): 3222–3227. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.05.028.
 26. Fang X, Wang Y, Liu R, Zhu C, Wu C, He F et al. Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded criteria donors with Chinese novel donation policy: donation after citizens' death. *BMC Nephrol.* 2022 Oct 3; 23 (1): 325. doi: 10.1186/s12882-022-02944-y.
 27. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Nov 7; 14 (11): 1642–1650. doi: 10.2215/CJN.05560519.
 28. Salguero J, Chamorro L, Gomez-Gomez E, Robles JE, Campos JP. Midterm Outcomes of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Donors After Circulatory Death: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Exp Clin Transplant.* 2023 Jun; 21 (6): 481–486. doi: 10.6002/ect.2023.0076.
 29. Hellemans R, Kramer A, De Meester J, Collart F, Kuypers D, Jadoul M et al. Does kidney transplantation with a standard or expanded criteria donor improve patient survival? Results from a Belgian cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Apr 26; 36 (5): 918–926. doi: 10.1093/ndt/gfab024.

Статья поступила в редакцию 22.08.2025 г.
The article was submitted to the journal on 22.08.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-158-172

ДИСЛИПИДЕМИЯ И СТРАТЕГИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Самбуров, Н.А. Хайбулина, Т.Л. Кулик, Ш.Р. Галеев

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

Дислипидемия у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), особенно получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), является одним из важных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Патогенез нарушений липидного обмена имеет множество факторов, связанных с ХБП и особенностями ЗПТ и иммуносупрессии. Стратегии терапии, направленные на коррекцию дислипидемии у таких пациентов, мало изучены. В работе проанализированы методы медикаментозного лечения дислипидемии и возможности их применения у данной группы пациентов. Поиск литературы производился по электронным базам данных Medline/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>).

Ключевые слова: дислипидемия, хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки.

DYSLIPIDEMIA AND LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY: A LITERATURE REVIEW

A.V. Samburov, N.A. Khaibulina, T.L. Kulik, Sh.R. Galeev

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

Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease (CKD), particularly those on renal replacement therapy (RRT), is a major risk factor for cardiovascular complications. The pathogenesis of lipid metabolism disorders in this population is multifactorial and influenced by the underlying kidney disease, the specific characteristics of RRT, and, in transplant recipients, the effects of immunosuppressive therapy. Despite the high prevalence and clinical significance of dyslipidemia in CKD, therapeutic strategies for its correction remain insufficiently studied. This review analyzes current pharmacologic approaches to the management of dyslipidemia and evaluates the potential for their application in patients receiving RRT. Literature search was conducted using electronic databases Medline/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) and eLIBRARY/Russian Science Citation Index (<https://www.elibrary.ru>).

Keywords: dyslipidemia, chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у этой группы пациентов обусловле-

но множеством факторов, включая дислипидемию, гомоцистеинемию, хроническое воспаление, окислительный стресс, нарушения кальций-фосфатного обмена и эндотелиальную дисфункцию [1]. Имеются данные, что прогрессирование ХБП сопровождается

Для корреспонденции: Самбуров Андрей Владимирович. Адрес: 404133, Волгоградская область, Волжский, ул. Карбышева, д. 86/1. Тел. (8443) 21-25-15. E-mail: andru.samburov@gmail.com

Corresponding author: Andrey Samburov. Address: 86/1, Karbysheva str., Volgograd, 404133, Russian Federation. Phone: (8443) 21-25-15. E-mail: andru.samburov@gmail.com

ухудшением липидного профиля. Дислипидемия у пациентов с ХБП имеет сложный и многофакторный патогенез, который включает изменения в метаболизме липопротеинов, окислительном стрессе, воспалении и дисфункции почек [2].

Среди пациентов с ХБП особо следует выделить тех, кто получает заместительную почечную терапию (ЗПТ), – риск возникновения инфаркта миокарда в данной группе в 20 раз выше, чем у населения в целом. К примеру, о распространенности атеросклероза можно судить по данным, полученным при рутинном выполнении коронароангиографии в Японии: у 60% пациентов, поступающих на лечение регулярным гемодиализом (ГД), был выявлен малосимптомный стеноз одной коронарной артерии, а у ряда больных – двух и более [3]. Таким образом, пациенты, получающие заместительную почечную терапию, чаще имеют выраженные атеросклеротические изменения. Также следует отметить, что дислипидемия не является единственным и основным механизмом в прогрессировании атеросклероза у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. А также данная группа пациентов обладает уникальными метаболическими и физиологическими характеристиками, которые затрудняют коррекцию дислипидемии [4].

Множество исследований доказали зависимость риска сердечно-сосудистых событий от уровня холестерина сыворотки (ХС). В частности, исследование множественных факторов риска доказало прогрессирующее увеличение летальных исходов от ишемической болезни сердца (ИБС) при увеличении уровня холестерина (ХС), начиная от 5,2 ммоль/л, а при уровне 7,8 ммоль риск смертности увеличивался в 4 раза [5]. По данным Фрамингемского исследования сердца, отмечается прямая корреляция уровня общего холестерина и риска развития ИБС. Следует отметить, что риск развития ИБС при уровне ХС 7,8 ммоль/л вдвое выше, чем при уровне ХС 5,2 ммоль/л [6]. Дополнительные метаанализы этого исследования предоставили данные о прямой связи уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с частотой развития ИБС [7]. В современных клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена у пациентов очень высокого риска рекомендован целевой уровень ЛПНП менее 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного. Также современные рекомендации отмечают значимую роль повышенного уровня липопротеина(а), Лп(а), на повышение риска сердечно-сосудистых событий [8].

Современные подходы к гиполипидемической терапии у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), включают применение статинов, эзетимиба, ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизинкесина типа 9 (PCSK9) и других методов, направленных на снижение уровня ХС и

Лп(а) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Статины могут быть назначены пациентам на ранних стадиях ХБП, однако их применение у пациентов на ЗПТ, особенно на ГД, требует осторожности и должно основываться на индивидуальной оценке риска. Это связано с тем, что использование высоких доз статинов у таких пациентов часто сопровождается повышенной частотой побочных эффектов. Эзетимиб может быть использован в комбинации со статинами у пациентов на ЗПТ, особенно в случаях, когда монотерапия статинами не обеспечивает достаточного эффекта. Ингибиторы PCSK9 рассматриваются как вариант для пациентов на ЗПТ с высоким уровнем ЛПНП, если статины и эзетимиб оказываются недостаточно эффективными. Кроме того, ингибиторы PCSK9 также могут быть рассмотрены у пациентов с высоким уровнем холестерина ЛПНП, особенно при неэффективности других методов лечения [1].

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП И ПОЛУЧАЮЩИХ ЗПТ

Метаболизм эндогенных и экзогенных липопротеинов в норме (рис. 1 и 2) существенно отличается от такового у пациентов с ХБП. Эти различия связаны с множеством патологических факторов, обусловленных ХБП.

НАРУШЕНИЕ КЛИРЕНСА ЛИПОПРОТЕИНОВ, БОГАТЫХ ТРИГЛИЦЕРИДАМИ

У пациентов с ХБП наблюдается снижение фракционной скорости катаболизма (разрушение) липопротеинов, богатых триглицеридами (ТГ), включая липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), их субфракции ЛПОНП1 и ЛПОНП2 и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), аполипопротеин В-100 (apoB-100). Что указывает на нарушение их клиренса и приводит к накоплению этих частиц в плазме крови. В отличие от катаболизма скорость синтеза ЛПОНП, ЛППП и аполипопротеина В-100 (apoB-100) у пациентов с ХБП не отличается от таковой у здоровых людей. Это указывает на то, что основное нарушение связано именно с замедленным разрушением, а не с избыточным производством липопротеинов. Ключевую роль в нарушениях липидного обмена у пациентов с ХБП играет аполипопротеин С-III (apoC-III). В норме почки фильтруют и выводят apoC-III, что приводит к его накоплению при нарушении функции почек. Также по мере нарастания уремического воспаления увеличивается количество цитокинов (например, IL-6, TNF- α), которые, в свою очередь, стимулируют синтез apoC-III в печени. Повышенные уровни apoC-III в плазме коррелируют с замедленным катаболизмом ЛПОНП и его субфракций. ApoC-III ингибирует активность

липопротеинлипазы (ЛПЛ) и гепариновой липазы. Липопротеинлипаза (ЛПЛ) – один из ключевых ферментов, играющих важную роль в расщеплении триглицеридов, содержащихся в хиломикронах и ЛПОНП, на свободные жирные кислоты и другие продукты распада, которые затем используются клетками для энергии или запасаются (рис. 3). ApoC-III также нарушает связывание apoE-зависимых частиц с рецепторами, что снижает печеночный клиренс остаточных частиц. У пациентов с ХБП также наблюдается повышение уровня аполипопротеина В-48, который является маркером хиломикронов и их остатков. Это указывает на нарушение метаболизма кишечных липопротеинов [9].

Также в нарушении катаболизма ЛПНП большую роль играют изменения в функционировании рецепторов ЛПНП, экспрессия которых снижается при ХБП. Это может быть связано с воспалительными процессами, характерными для ХБП. Уремические токсины, такие как индоксил сульфат и пара-крезол, способствуют снижению экспрессии рецепторов ЛПНП через активацию сигнальных путей NF-κB и белков Smad, что приводит к развитию фиброза почек и снижению выведения холестерина [10].

К тому же при ХБП увеличивается окислительный стресс, что приводит к окислению аполипопротеинов (например, аполипопротеина В-100, находящегося в ЛПНП).

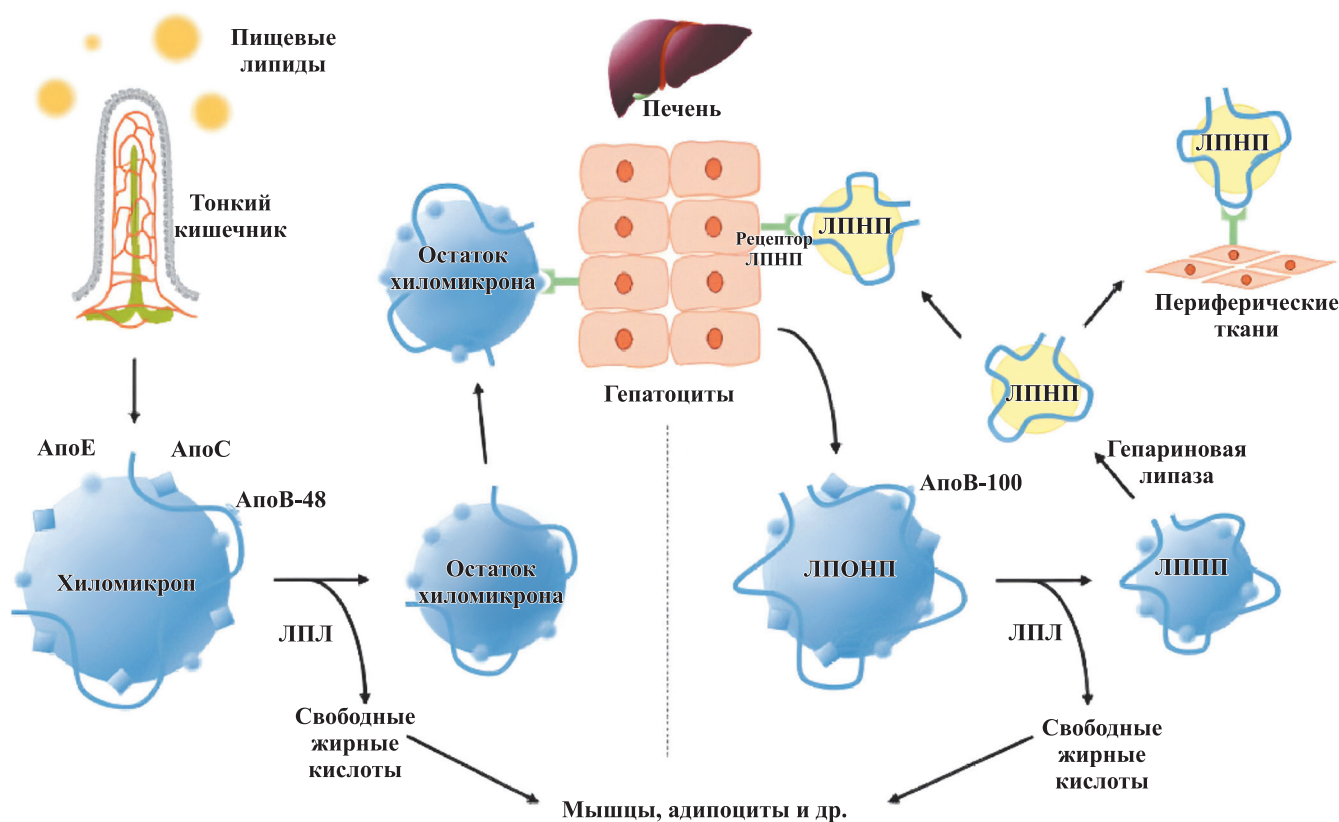


Рис. 1. Метаболизм экзогенных и эндогенных липопротеинов [12]. Пищевые липиды попадают в тонкий кишечник, где образуются хиломикроны, содержащие apoC, apoE, apoB-48. Хиломикроны транспортируются в кровь, где под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) расщепляются на свободные жирные кислоты и остатки хиломикронов. Свободные жирные кислоты используются периферическими тканями, такими как мышцы и адипоциты, для получения энергии или запасаются в виде жира. Остатки хиломикронов поглощаются печенью через рецепторы ЛПНП. В печени гепатоциты синтезируют липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), которые также содержат apoB-100. ЛПОНП под действием ЛПЛ в крови расщепляются на свободные жирные кислоты и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП). ЛППП далее преобразуются гепариновой липазой в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые доставляют холестерин к периферическим тканям

Fig. 1. Metabolic pathway of exogenous and endogenous lipoproteins [12]. Dietary lipids are absorbed in the small intestine, where they are assembled into chylomicrons containing apolipoproteins C (apoC), E (apoE), and B-48 (apoB-48). These chylomicrons enter the bloodstream and are hydrolyzed by lipoprotein lipase (LPL) to release free fatty acids (FFAs), and shrink to chylomicron remnants. FFAs are taken up by peripheral tissues – such as skeletal muscle and adipose tissue – for energy or stored as fat. Chylomicron remnants are subsequently absorbed by the liver via low-density lipoprotein (LDL) receptors. Within hepatocytes, very low-density lipoproteins (VLDL), which also contain apolipoprotein B-100. VLDL is broken down by LPL in the blood into FFAs and intermediate-density lipoproteins (IDL). IDL is then converted by hepatic lipase into LDL, which transports cholesterol to peripheral tissues

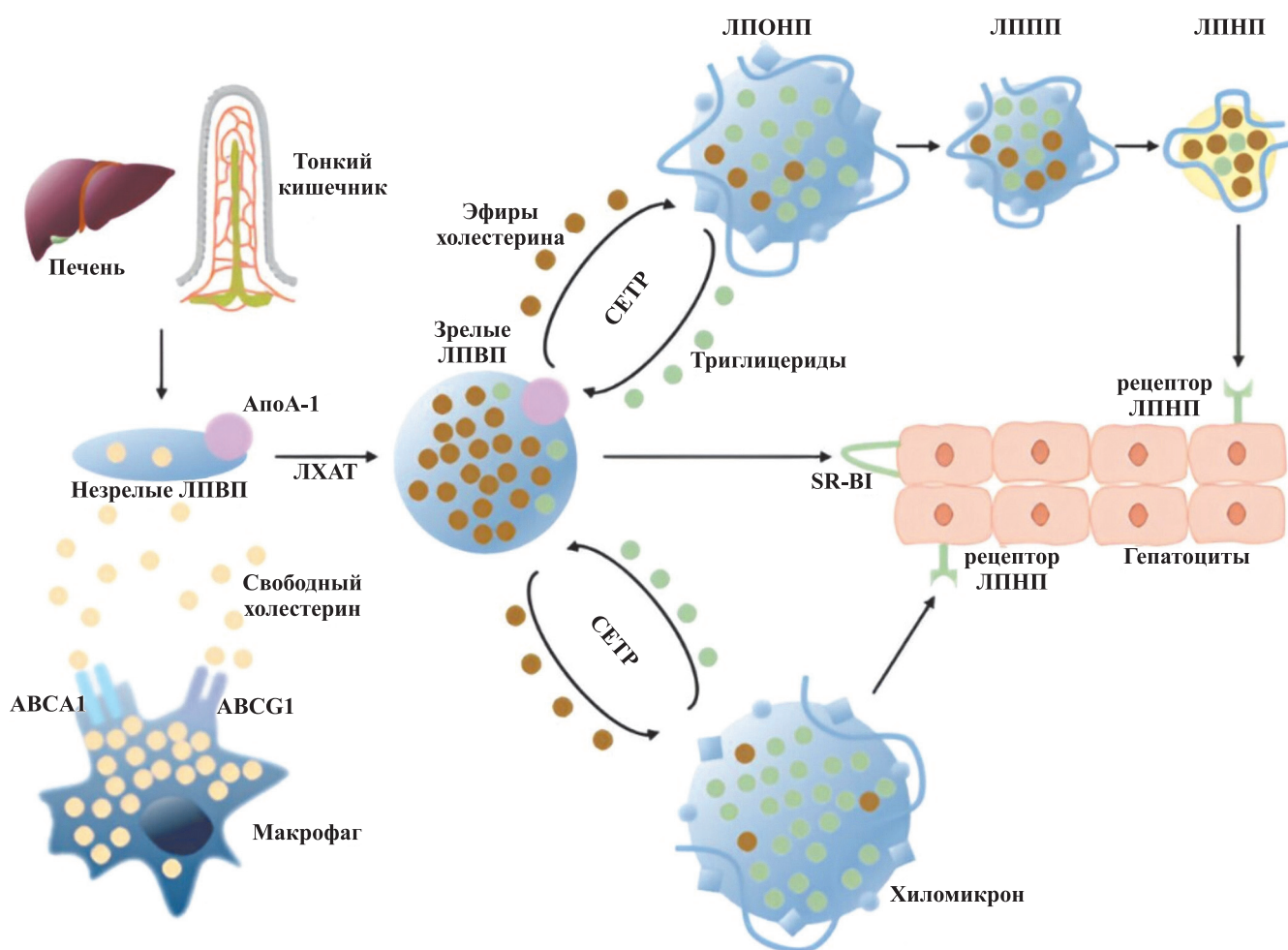


Рис. 2. Метаболизм липопротеинов и обратный транспорт холестерина [12]. В печени и кишечнике синтезируется аполипопротеин А-I (apoA-I). ApoA-I взаимодействует с транспортером ABCA1. ABCA1 переносит свободный холестерин из макрофагов на apoA-I, формируя незрелые дисковидные ЛПВП. Незрелые ЛПВП затем взаимодействуют с другими транспортерами, такими как ABCG1, получая дополнительный свободный холестерин. Под действием фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) свободный холестерин на поверхности ЛПВП эстерифицируется в эфиры холестерина (ЭХС), которые перемещаются в гидрофобное ядро частицы. Это превращает незрелые дисковидные ЛПВП в зрелые сферические ЛПВП, богатые ЭХС. Белок переноса эфиров холестерина (СЕТР) обменивает ЭХС из зрелых ЛПВП на триглицериды (ТГ) из атерогенных липопротеинов – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), тем самым происходит процесс формирования липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). ЛПВП обогащаются ТГ и теряют ЭХС, становясь менее зрелыми и более подверженными катаболизму. Рецептор ЛПНП на поверхности гепатоцитов захватывает ЛПНП, богатые ЭХС после обмена с СЕТР. Это основной путь поступления холестерина в печень из крови («прямой» путь). Белок-рецептор SR-BI, также расположенный на гепатоцитах, опосредует селективный захват ЭХС непосредственно из зрелых ЛПВП без поглощения и разрушения всей частицы. Это ключевой этап обратного транспорта холестерина – доставки холестерина, собранного ЛПВП из периферических тканей (макрофагов), в печень

Fig. 2. High-density lipoprotein (HDL) metabolism in reverse cholesterol transport [12]. Apolipoprotein A-I (apoA-I) is secreted by liver and intestine. It interacts with the ATP-binding cassette subfamily member 1 (ABCA1) transporter, which facilitates the transfer of free cholesterol from macrophages to apoA-I, forming nascent, disc-shaped HDL particles. These nascent HDL particles subsequently interact with other transporters, such as ABCG1, to acquire additional free cholesterol. Under the action of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), free cholesterol on the HDL surface is esterified into cholesteryl ester (CE) and incorporated into the particle's hydrophobic core, transforming immature HDL into mature, spherical HDL particles rich in CE. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) mediates the exchange of CEs from mature HDL for triglycerides (TG) from atherogenic lipoproteins such as very low-density lipoproteins (VLDL), resulting in the formation of low-density lipoproteins (LDL). TG-enriched HDL becomes less mature and more prone to catabolism. LDL receptors on hepatocytes capture LDL particles – enriched in cholesterol after CETP-mediated exchange – providing the primary «direct» route of cholesterol delivery to the liver. In parallel, the scavenger receptor class B type I (SR-BI) receptor on hepatocytes selectively uptakes CEs directly from mature HDL without degrading the entire particle. This process constitutes the central mechanism of reverse cholesterol transport, through which cholesterol collected by HDL from peripheral tissues (notably macrophages) is returned to the liver. IDL, intermediate-density lipoprotein

Карбамилрование аполипопротеинов (например, ApoB-100 и ApoA-I) является другим важным процессом, который может ухудшить функциональность рецепторов ЛПНП и усилить дислипидемию. Окисление и карбамилрование ApoB-100 могут привести к снижению активности рецепторов ЛПНП, что уменьшает их способность связывать и утилизировать ЛПНП. Кроме того, окисленные ЛПНП могут быть поглощены макрофагами, что способствует развитию атеросклероза [11].

У пациентов с ХБП чаще наблюдаются малые плотные формы ЛПНП (sdLDL), которые имеют более низкую аффинность к рецепторам ЛПНП по сравнению с крупными формами ЛПНП. Это снижает их утилизацию клетками и увеличивает продол-

жительность их циркуляции в крови. В свою очередь нарушение функции почек влияет на баланс белков и электролитов, что может изменять концентрацию аполипопротеинов (особенно apoB и apoE), необходимых для взаимодействия ЛПНП с рецепторами. Это приводит к замедлению выведения ЛПНП из крови [12].

ДИСФУНКЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ И ПОТЕРЯ ИХ АНТИАТЕРОГЕННЫХ СВОЙСТВ

У пациентов с ХБП часто наблюдается снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови. Это связано с нарушением их синтеза и ускоренным катаболизмом. Снижение концентрации

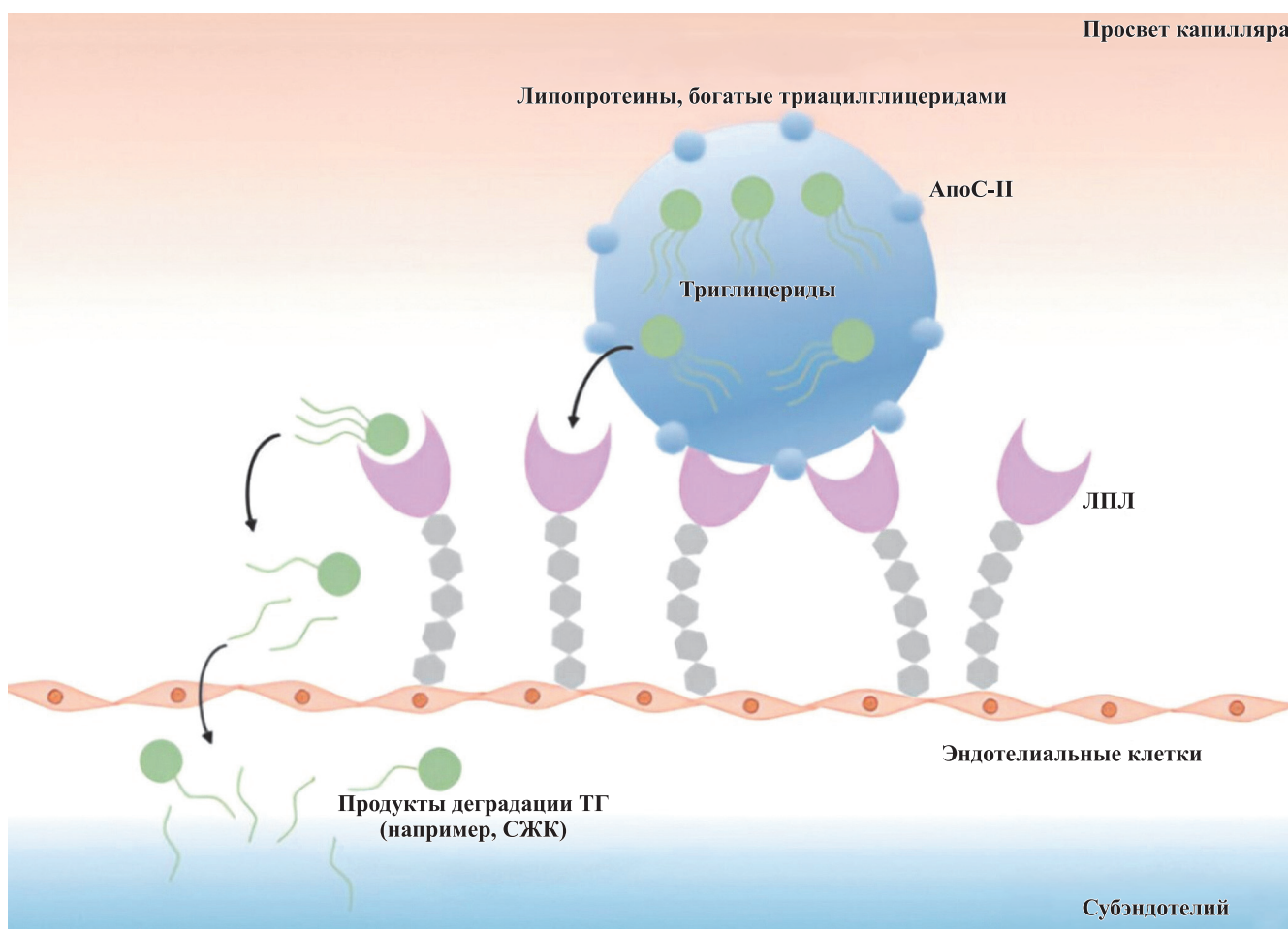


Рис. 3. Механизм липолиза триглицеридов [12]. Липопротеины, богатые триацилглицеридами (например, хиломикроны или ЛПОНП), попадают в просвет капилляра. На поверхности этих липопротеинов находится апоС-II, который активирует липопротеинлипазу (ЛПЛ), расположенную на эндотелиальных клетках. Под действием ЛПЛ триацилглицериды (ТГ) гидролизуются до свободных жирных кислот (СЖК) и других продуктов деградации. Эти продукты затем проникают через эндотелий в субэндотелиальное пространство, где могут использоваться тканями для энергетических нужд или запасаться

Fig. 3. Mechanism of triglyceride lipolysis [12]. Triglyceride (TG)-rich lipoproteins (i.e., chylomicron and very low-density lipoprotein [VLDL]), enter the capillary lumen. Apolipoprotein C-II (apoC-II) on the surface of these particles activates lipoprotein lipase (LPL), an enzyme anchored on the surface of endothelial cells. LPL degrades TG to release free fatty acids (FFAs) and other degradation products. The liberated FFAs then diffuse across the endothelium into the subendothelial space, where they can be used by tissues for energy needs or stored

холестерина ЛПВП связано с параллельным снижением концентрации его основных апопротеинов, а именно ApoA-I и ApoA-II. В свою очередь, уровни ApoA-I и ApoA-II снижены пропорционально степени почечной дисфункции. При ХБП в организме накапливаются токсичные метаболиты, которые подавляют синтез ApoA-I в печени. Дефицит ApoA-I приводит к формированию дисфункциональных частиц ЛПВП, которые теряют способность к обратному транспорту холестерина [13].

Под влиянием окислительного стресса, уремических токсинов и хронического воспаления снижается активность транспортеров ABCG1 и ABCA1, ответственных за выведение холестерина из макрофагов и образование свободного холестерина. Уменьшение уровня свободного холестерина нарушает созревание ЛПВП, вследствие чего возрастает количество незрелых дисковидных ЛПВП. Кроме того, снижение транспорта холестерина из макрофагов способствует формированию пенных клеток в сосудистой стенке, что ускоряет прогрессирование атеросклероза [12].

Помимо этого, ЛПВП теряет способность захватывать холестерин из периферических тканей из-за снижения экспрессии рецептора SR-B1 в печени. Этот рецептор отвечает за захват холестерина из ЛПВП, и его недостаточность приводит к накоплению холестерина в сосудистой стенке, также способствуя развитию атеросклеротических бляшек [14].

Окислительный стресс, характерный для ХБП, способствует образованию активных форм кислорода, которые окисляют липиды и белки ЛПВП. Это, наряду с повышением уровня триглицеридов из-за снижения активности ЛПЛ, делает ЛПВП менее эффективным в транспорте холестерина. Окисленные ЛПВП не только теряют свои антиатерогенные свойства, но и могут приобретать провоспалительные и проатерогенные характеристики. Кроме того, при ХБП наблюдается ускоренное выведение ЛПВП из кровотока из-за нарушения их структуры и функции. Это сокращает время циркуляции ЛПВП в крови и снижает их общую эффективность в поддержании липидного обмена и защите сосудов [15].

У пациентов с ХБП также отмечается снижение уровня лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) в плазме крови. ЛХАТ – это фермент, который играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов, включая модифицирование холестерина в холестериновые эфиры, что способствует формированию и стабильности липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и играет важную роль в обратном транспорте холестерина. Снижение активности данного фермента связано с уменьшением экспрессии гена ЛХАТ в печени, которая является основным местом их синтеза [16]. При дефиците или нарушении активности фермента ЛХАТ происходит накопление свободного холестерина в частицах ЛПВП. Это при-

водит к нарушению процесса образования эфиров холестерина, из-за чего в организме накапливаются аномальные липиды, такие как неэтерифицированный холестерин и фосфолипиды. Подобные изменения в липидном составе серьезно нарушают структурную целостность и функциональную активность ЛПВП [17].

Накопление уремических токсинов, таких как индоксил сульфат и пара-крезол, увеличивает активность транспортного белка холестериновых эфиров (cholesterol ester transfer protein, CETP). CETP способствует переносу эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПНП и липопротеины, богатые триглицеридами (такие как ЛПОНП и ЛППП). Перенос эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПНП увеличивает их уровень и делает их более атерогенными, что также приводит к уменьшению размера и снижению функциональности ЛПВП, ухудшая его способность к обратному транспорту холестерина (рис. 4) [18].

ВЛИЯНИЕ ХБП НА УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИНА(A)

Липопротеин(а), Лп(а), – это сложная липопротеиновая частица крови, которая по структуре напоминает ЛПНП, но отличается наличием уникального белка – аполипопротеина(а), apo(a), соединенного с apoB-100 через дисульфидную связь. Apo(a) содержит повторяющиеся домены, схожие с плазминогеном – белком, участвующим в растворении тромбов. Это структурное сходство объясняет способность Лп(а) вмешиваться в процессы фибринолиза, повышая риск тромбообразования. Лп(а) признан независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт [19].

Концентрация Лп(а) в плазме определяется балансом между его синтезом в печени и катаболизмом, в котором, вероятно, участвуют почки, однако этот механизм изучен недостаточно. Повышение уровня Лп(а) наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), даже на начальных стадиях почечной дисфункции [20]. Повышенные уровни Лп(а) были ассоциированы с умеренным снижением СКФ (60–90 мл/мин/1,73 м²) даже после учета альбуминурии. В другом популяционном исследовании с участием многонациональной когорты выявили слабую положительную связь между снижением СКФ и уровнями Лп(а), особенно среди неиспаноязычных чернокожих, что указывает на возможные этнические различия. Однако авторы отметили, что вариации в размере изоформ apo(a) между этническими группами могли частично объяснить наблюдаемую гетерогенность [21].

В детальном исследовании с участием 227 белых пациентов без нефротического синдрома и разной

степенью почечной дисфункции получены данные, что концентрации Лп(а) у пациентов с ХБП достоверно превышали уровни в контрольной группе без ХБП. Кроме того, обнаружена обратная зависимость между функцией почек и уровнями Лп(а): наиболее высокие значения Лп(а) регистрировались у пациентов с максимальным нарушением почечной функции, независимо от типа основного заболевания почек. При этом связь между функцией почек и Лп(а) наблюдалась исключительно в подгруппе пациентов с крупными изоформами аро(а) и без нефротического синдрома [22].

У пациентов с ХБП повышение уровня Лп(а), вероятно, связано с приобретенным нарушением их катаболизма. Это предположение подтверждается исследованием, в котором изучался обмен Лп(а) *in vivo*

у пациентов на гемодиализе. Результаты показали, что фракционная скорость катаболизма как аро(а), так и ароВ, являющихся ключевыми белковыми компонентами Лп(а), у данной группы пациентов была значительно ниже, чем у здоровых лиц. В результате замедленного катаболизма время циркуляции Лп(а) в крови увеличивается, что и приводит к накоплению этих частиц [22].

РОЛЬ ХБП В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ

При ХБП нарушается выведение токсинов и промежуточных метаболитов, что создает уремическую среду, негативно влияющую на чувствительность тканей к инсулину. Следует подчеркнуть, что уре-

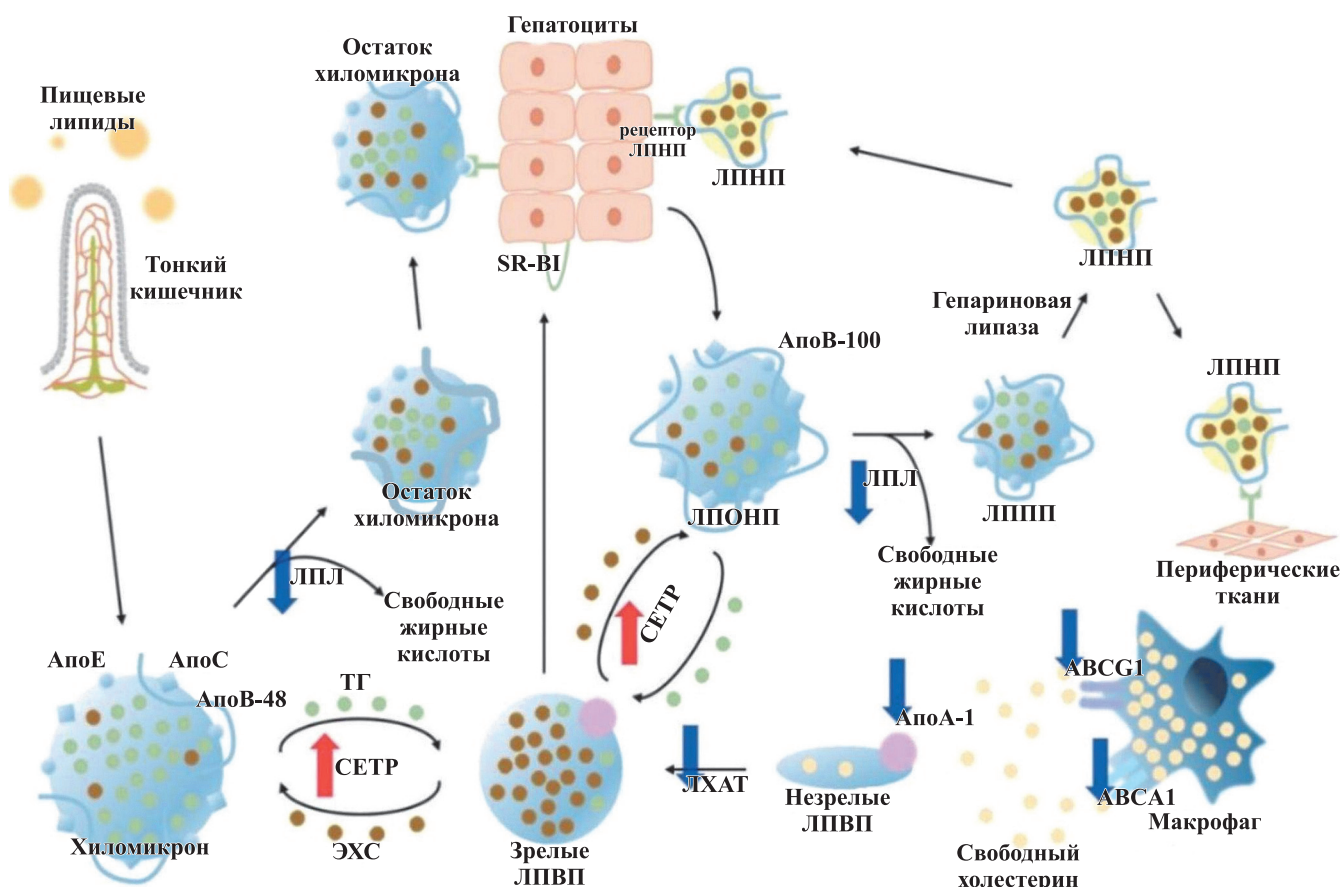


Рис. 4. Схематическое изображение нарушений, возникающих в метаболизме липопротеинов при ХБП [12]. Снижается активность липопротеинлипазы (ЛПЛ), что приводит к накоплению липопротеинов, богатых триглицеридами. Снижение синтеза АпоА-1 в сочетании со снижением активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), ABCG1 и ABCA1 приводит к увеличению дисфункциональных ЛПВП, не способных к обратному транспорту холестерина. Увеличение активности транспортного белка СЕТР способствует повышению уровня ЛПНП и увеличивает их проатерогенный эффект

Fig. 4. Schematic representation of defective lipoprotein metabolism in chronic kidney disease (CKD) [12]. In CKD, reduced lipoprotein lipase (LPL) activity results in the accumulation of triglyceride (TG)-rich lipoproteins. Simultaneously, decreased synthesis of apolipoprotein A-I (ApoA-I) and reduced activity of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), as well as the cholesterol transporters ATP-binding cassette subfamily member 1 (ABCA1) and ATP-binding cassette subfamily G member 1 (ABCG1), lead to the formation of dysfunctional high-density lipoprotein (HDL) particles incapable of effective reverse cholesterol transport. Increased activity of cholesterol ester transfer protein (CE) raises LDL levels and enhances their proatherogenic potential. CE, cholesteryl ester; IDL, intermediate-density lipoprotein

мические токсины, такие как индоксил сульфат и пара-крезол, не только усиливают инсулинорезистентность, но и прямо повреждают эндотелий сосудов, усугубляя атеросклероз на фоне дислипидемии. Дополнительным фактором выступают хроническое воспаление и окислительный стресс, характерные для ХБП, которые подавляют сигнальные пути инсулина и нарушают регуляцию липидного обмена [23].

Инсулинорезистентность, являясь ключевым звеном метаболических нарушений, оказывает значительное влияние на развитие дислипидемии у пациентов с ХБП, особенно среди тех, кто получает заместительную почечную терапию. Во-первых, при инсулинорезистентности снижается способность клеток адекватно реагировать на инсулин, что приводит к компенсаторной гипергликемии и усилению липолиза. В результате этого процесса повышается уровень свободных жирных кислот, которые, поступая в печень, стимулируют синтез ТГ и ЛПОНП. Важно отметить, что у пациентов с ХБП данный механизм усугубляется из-за сниженной активности ЛПЛ. Это способствует накоплению атерогенных частиц и формированию характерной для дислипидемии картины: высокого уровня триглицеридов, низкого уровня ЛПВП и увеличения количества мелких плотных частиц ЛПНП [24].

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ

При проведении процедуры программного гемодиализа используется гепарин, который предотвращает свертывание крови в экстракорпоральном контуре. Применение гепарина ведет к временной активизации ЛПЛ. Однако при повторных процедурах происходит истощение ЛПЛ, что приводит к снижению ее активности между сеансами гемодиализа. Это нарушает катаболизм триглицеридов и способствует их накоплению в крови, а также увеличению уровня ЛПОНП и хиломикронов [25].

Во время процедур гемодиализа (ГД) через полупроницаемую мембрану теряются низкомолекулярные вещества. Карнитин, необходимый для транспорта жирных кислот в митохондрии, удаляется во время ГД. Его дефицит нарушает β -окисление жирных кислот, повышая уровень ТГ и свободных жирных кислот [26].

Также проведение программного гемодиализа ведет к усугублению окислительного стресса, обусловленного множеством факторов. Одним из них является контакт крови с мембранами, что приводит к активации лейкоцитов, тромбоцитов и системы комплемента. При контакте с мембраной диализатора происходит повышение активности нейтрофилов и моноцитов, что повышает выработку провоспалительных

цитоклинов (IL-6, TNF- α), а также выделяют активные формы кислорода (АФК) через НАДФН-оксидазу и миелопероксидазу. Бионесовместимые мембраны (например, целлюлозные) запускают каскад комплемента (C3a, C5a), что усиливает воспаление и продукцию АФК. Также происходит потеря антиоксидантов, таких как витамины С и Е, глутатион. Возникающие во время диализа циклы ишемии–реперфузии усиливают продукцию АФК [27].

Дислипидемия более часто встречается у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. Прежде всего стоит отметить, что этот метод лечения хронической болезни почек подразумевает использование диализатов с высоким содержанием глюкозы, которая выполняет роль осмотического агента. В результате постоянного воздействия глюкозы происходит ее абсорбция в системный кровоток, что может провоцировать метаболические нарушения. Например, избыток глюкозы нередко приводит к гипертриглицеридемии, поскольку стимулирует синтез ЛПОНП в печени. Кроме того, длительная гипергликемия способствует развитию инсулинорезистентности, что дополнительно усугубляет дисбаланс липидов [28].

Также важно подчеркнуть, что у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализе, практически всегда наблюдается значительное повышение уровня Лп(а) – в среднем в 5–10 раз по сравнению с пациентами с легким и умеренным снижением почечной функции [29]. Стоит отметить, что у пациентов на программном гемодиализе уровень Лп(а) повышается в зависимости от размера изоформ apo(a), причем значительное увеличение концентрации Лп(а) по сравнению со здоровыми людьми отмечается только у тех, кто имеет изоформы apo(a) крупного размера. Однако у пациентов, проходящих перитонеальный диализ, наблюдаются более высокие уровни Лп(а) независимо от размера изоформ apo(a) [22].

ДИСЛИПИДЕМИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Дислипидемия у пациентов с пересаженной почкой представляет собой важную клиническую проблему, которая требует особого внимания. Прежде всего стоит отметить, что это состояние встречается примерно у 60% реципиентов почечного трансплантата, что значительно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний – основной причины смертности в данной группе. Кроме того, нарушение липидного обмена может негативно влиять на функцию трансплантата, ускоряя развитие нефропатии [30]. У пациентов, перенесших трансплантацию почки, уровни Лп(а) снижаются, что согласуется с метаболической ролью почек в катаболизме Лп(а) и с представлением

о том, что изменения Лп(а), наблюдаемые при ХБП, обусловлены потерей функциональности почечной ткани [22].

Основными причинами дислипидемии у таких пациентов является иммуносупрессивная терапия. Кортикостероиды (например, преднизолон) при длительном применении неизбежно нарушают липидный метаболизм. Глюкокортикоиды также усиливают инсулинорезистентность, что приводит к активации липолиза в жировой ткани и повышению уровня свободных жирных кислот в крови. Это стимулирует синтез ТГ и ЛПОНП в печени. Кроме того, кортикостероиды подавляют активность ЛПЛ, что усугубляет гипертриглицеридемию [31].

Ингибиторы кальциневрина (ИК) – циклоспорин А и такролимус – играют ключевую роль в предотвращении отторжения трансплантата, однако их влияние на липидный профиль остается клинически значимым. Циклоспорин А, как показывают исследования, демонстрирует дозозависимый эффект на липидный обмен. Он повышает уровень ХС, ТГ и ЛПНП. Кроме того, циклоспорин А снижает концентрацию ЛПВП, вероятно, из-за подавления синтеза аполипопротеина А-I. Также циклоспорин А стимулирует окисление ЛПНП, превращая их в высокоатерогенную форму. Такролимус, хотя и относится к той же группе ИК, ассоциирован с более мягким влиянием на липидный профиль. Он реже вызывает гиперхолестеринемию и в меньшей степени снижает ЛПВП по сравнению с циклоспорином А. Однако в ряде случаев может повышать уровень ТГ, особенно при комбинации с кортикостероидами. Интересно, что данные о влиянии такролимуса на окисление ЛПНП остаются неоднозначными [32].

Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин и его производные (рапалоги), оказывают комплексное влияние на липидный обмен, что приводит к развитию дислипидемии. Основные механизмы этого явления связаны с воздействием на mTOR-комплексы (mTORC1 и mTORC2), которые играют ключевую роль в регуляции метаболизма липидов. Ингибирование mTORC1 приводит к снижению липогенеза. Кроме того, mTORC1 контролирует процесс адипогенеза, ингибируя пролиферацию адипоцитов. В результате уменьшается накопление жировой ткани. Однако несмотря на снижение липогенеза, ингибирование mTORC1 усиливает липолиз за счет активации липаз, таких как гормон-чувствительная липаза и адпонутриновая триглицеридлипаза, а также стимулирует липофагию (процесс разрушения липидных капель). Это приводит к высвобождению свободных жирных кислот и увеличению уровня липидов в крови. Еще одним важным эффектом ингибирования mTORC1 является снижение экспрессии рецепторов ЛПНП в печени, что уменьшает клиренс ЛПНП из крови и способствует развитию гиперхо-

лестеринемии [33]. Влияние mTORC2 на липидный обмен менее изучено, но известно, что он участвует в активации протеинкиназы АКТ1, которая регулирует липогенез и липолиз. Хроническое применение рапалогов может также ингибировать mTORC2, что усугубляет дислипидемию. Несмотря на негативное влияние на липидный профиль, ингибиторы mTOR также демонстрируют антиатеросклеротические эффекты. Они способствуют уменьшению содержания макрофагов в атеросклеротических бляшках, активируют аутофагию и усиливают отток холестерина из макрофагов, что снижает образование пенных клеток. Эти эффекты могут компенсировать негативное влияние дислипидемии на прогрессирование атеросклероза [34].

МЕТОДЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗПТ

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Статины занимают центральное место в лечении дислипидемии благодаря их доказанной способности снижать сердечно-сосудистые риски и являются препаратами первой линии для лечения дислипидемии. Прежде всего механизм их действия основан на конкурентном ингибировании фермента ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого звена в синтезе холестерина в печени. Во-первых, это приводит к снижению внутриклеточного содержания холестерина, что компенсаторно увеличивает экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов. В результате значительно усиливается клиренс атерогенных липопротеидов из кровотока, причем наиболее выражено снижаются именно мелкие плотные частицы ЛПНП, обладающие наибольшей атерогенностью. Помимо основного гиполипидемического эффекта статины обладают плеiotропными действиями: уменьшают воспаление сосудистой стенки, улучшают функцию эндотелия, стабилизируют атеросклеротические бляшки и снижают тромбогенный потенциал крови. Статины демонстрируют дозозависимую эффективность: низкие дозы снижают ЛПНП на 20–30%, максимальные – на 50–55%. Тем не менее применение статинов требует внимания к побочным эффектам, среди которых наиболее клинически значимы миопатии (частота 0,1–0,5%) и повышение печеночных ферментов (2–3%). Риск осложнений возрастает при комбинации с фибратами, макролидами или антиаритмиками, метаболизирующимися через систему CYP3A4 [35].

Применение статинов у пациентов, получающих диализ, остается одной из наиболее противоречивых тем в современной нефрологии и кардиологии. Прежде всего важно подчеркнуть, что у этой катего-

рии больных дислипидемия имеет уникальные черты: нормальный или даже сниженный уровень ЛПНП часто сочетается с высоким содержанием триглицеридов, окисленных липопротеинов и Лп(а), что создает сложности для стандартной терапии. Однако ключевой вопрос – эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистых событий – до сих пор не имеет однозначного ответа. Крупные клинические исследования (AURORA, 4D) продемонстрировали, что статины не снижают общую смертность у пациентов на гемодиализе, несмотря на умеренное уменьшение уровня ЛПНП. С другой стороны, в подгруппах пациентов с сахарным диабетом или выраженной гиперхолестеринемией (ЛПНП >3,76 ммоль/л) розувастатин или аторвастатин снизили риск инфаркта миокарда. Важно отметить, что дозировки должны быть скорректированы из-за повышения риска побочных эффектов [4]. Рабочая группа KDIGO не рекомендует начало терапии статинами у пациентов, получающих диализ, если терапия статинами не была инициирована до начала диализа [36].

Применение статинов у пациентов с почечным трансплантатом представляет собой сложную клиническую задачу, требующую тщательного баланса между эффективностью и безопасностью. Прежде всего следует подчеркнуть, что эта категория больных относится к группе высокого сердечно-сосудистого риска, причем дислипидемия у них носит особый характер, в основном обусловленный иммуносупрессивной терапией. Стоит отметить, что традиционные иммунодепрессанты – ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус) и ингибиторы mTOR (эверолимус, сиролимус) – существенно влияют на метаболизм статинов, повышая риск побочных эффектов [37]. Согласно рекомендациям KDIGO, при лечении дислипидемии у пациентов с почечным трансплантатом предлагается использовать статины как первую линию, однако рекомендация оценивается как «слабая» [36].

Ингибитор абсорбции холестерина

В настоящее время единственным применяемым препаратом данной группы является эзетимиб. Эзетимиб принципиально отличается от статинов по механизму действия: он избирательно ингибирует всасывание холестерина в тонком кишечнике, блокируя белок-переносчик NPC1L1, что приводит к снижению поступления холестерина в печень на 54%. Это вызывает компенсаторное увеличение синтеза холестерина, благодаря чему достигается снижение уровня холестерина ЛПНП на 22,3% [38]. По сравнению с монотерапией статинами комбинация эзетимиба и статинов снижает уровень ЛПНП на 24%, АроВ-100 – на 14%, триглицеридов – на 12% и высокочувствительного С-реактивного белка – на 13%, при этом уровень ЛПВП не изменяется. Тем не

менее следует учитывать, что монотерапия эзетимибом обеспечивает относительно умеренное снижение ЛПНП, что может быть недостаточно для пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [39].

Фармакокинетика эзетимиба делает его подходящим для диализных пациентов. В отличие от статинов, которые преимущественно выводятся печенью, эзетимиб метаболизируется в кишечнике и печени с образованием активного глюкуронида, который выводится как почками (около 10%), так и кишечником. Важно отметить, что исследования (включая исследование SHARP) продемонстрировали, что фармакокинетика эзетимиба значительно не изменяется при почечной недостаточности, включая пациентов на диализе, что позволяет применять стандартную дозу 10 мг/сут без необходимости коррекции. С клинической точки зрения эзетимиб обладает несколькими ключевыми преимуществами у диализных пациентов. Во-первых, он эффективно дополняет действие статинов (если они применяются), позволяя достичь целевых уровней ЛПНП без увеличения дозы статинов и связанного с этим риска побочных эффектов. Однако исследование SHARP, изучавшее применение эзетимиба в комбинации с симвастатином у пациентов с ХБП, не обладало достаточной мощностью для оценки эффектов на сердечно-сосудистые события отдельно у пациентов на диализе и не на диализе [2]. Учитывая данные этого исследования, рабочая группа KDIGO не рекомендует начало терапии эзетимибом у данной группы пациентов, если она не инициирована до диализа [36].

Применение эзетимиба у пациентов с почечным трансплантатом представляет собой важный инструмент в коррекции дислипидемии, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии. Эзетимиб минимально взаимодействует с иммунодепрессантами, такими как такролимус или циклоsporин. В отличие от многих статинов, которые метаболизируются через систему CYP3A4 (что повышает риск межлекарственных взаимодействий), эзетимиб практически не влияет на этот путь, снижая вероятность нежелательных эффектов. С клинической точки зрения эзетимиб демонстрирует доказанную эффективность у реципиентов почечного трансплантата, в исследовании SHARP у пациентов с хронической болезнью почек (включая трансплантированных) комбинация эзетимиба с симвастатином снижала риск сердечно-сосудистых событий на 17% [40]. Для исключения применения высоких доз статинов предлагается применять их совместно с эзетимибом [37].

Фибраты

Фибраты занимают важное место в терапии дислипидемии с преобладанием гипертриглицеридемии. Прежде всего их механизм действия связан с активацией ядерных рецепторов PPAR- α , что приводит

к усилению экспрессии генов, ответственных за метаболизм липидов. Это стимулирует синтез липопротеинлипазы – фермента, расщепляющего ТГ в составе хиломикронов и ЛПОНП, что резко снижает их уровень в крови. Кроме того, фибраты повышают концентрацию ЛПВП за счет усиления синтеза аполипопротеина А-I и А-II, а также ускоряют обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень. Применение фибратов может быть связано с рядом побочных эффектов. Чаще всего возникают расстройства желудка, нарушения в работе печени или прогрессирование желчекаменной болезни. Также эти препараты иногда провоцируют панкреатит. Самое опасное осложнение – миопатия, риск которой увеличивается, если фибраты сочетают со статинами [41].

Применение фенофибратов ограничено для пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (КК <60 мл/мин) в связи с высоким риском развития побочных эффектов [36].

Применение фибратов у пациентов с почечным трансплантатом практически не имеет доказательной базы. Хотя и имеются данные о положительном влиянии фибратов на липидный профиль у этих пациентов [42], нефротоксичность фибратов ограничивает их применение у реципиентов почечного трансплантата и требует дополнительных исследований для определения безопасности фибратов у данной группы пациентов [43].

Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот как класс гиполипидемических препаратов применяются в клинической практике значительно реже других средств, особенно у пациентов с ХБП, что обусловлено рядом ограничений. Во-первых, их способность снижать уровень ЛПНП составляет лишь 10–20%, что существенно уступает эффективности статинов. Во-вторых, эти препараты могут провоцировать повышение уровня ТГ, что делает их противопоказанными при гипертриглицеридемии. Кроме того, применение секвестрантов желчных кислот при ХБП остается малоизученным: отсутствие убедительных данных о их безопасности и эффективности в этой группе пациентов, а также риски, связанные с нарушением всасывания питательных веществ и лекарств, существенно ограничивают их использование [4].

Ниацин

Ниацин, не выводимый почками, теоретически может считаться безопасным при ХБП, однако его применение на практике ограничено из-за побочных реакций и недостаточной доказательной базы. Краткосрочные исследования демонстрируют эффективность препарата в снижении уровня липидов у пациентов с ХБП, что подтверждает его потенциал

в коррекции дислипидемии. В последние годы растет интерес к использованию ниацина и его аналога ниацинамида у пациентов с ХБП и терминальной почечной недостаточностью в связи со способностью этих соединений снижать уровень фосфатов. Согласно метаанализу рандомизированных контролируемых испытаний, ниацин у пациентов на диализе достоверно уменьшает концентрацию фосфора в сыворотке, не влияя на уровень кальция, а также повышает содержание ЛПВП. При этом значимого воздействия на ЛПНП, ТГ или общий холестерин зафиксировано не было, а данные о влиянии на сердечно-сосудистые события остаются неизученными. Таким образом, несмотря на перспективность ниацина в контроле фосфорно-кальциевого обмена и дислипидемии, его широкое внедрение требует дальнейших исследований, включая оценку долгосрочной безопасности и клинических результатов [4].

Бемпедоевая кислота

Бемпедоевая кислота представляет собой гиполипидемический препарат, одобренный для снижения уровня ЛПНП у пациентов, не достигающих целевых значений ЛПНП на фоне терапии статинами или с их непереносимостью. Механизм ее действия основан на ингибировании фермента АТФ-цитратлиазы – ключевого элемента в синтезе холестерина в печени, причем воздействие происходит на более раннем этапе метаболического пути по сравнению со статинами. В настоящее время применение бемпедоевой кислоты при ХБП одобрено без корректировки дозировки для СКФ >30 мл/мин/1,73 м² [44]. Масштабное клиническое исследование CLEAR Outcomes (2023) продемонстрировало, что препарат снижает уровень ЛПНП на 15–25% в монотерапии и до 35–40% в комбинации с эзетимибом, а также уменьшает риск основных сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт) на 13% у пациентов с непереносимостью статинов. При этом бемпедоевая кислота обладает рядом преимуществ: она не вызывает мышечных симптомов, может комбинироваться с другими гиполипидемическими средствами (статины, ингибиторами PCSK9) и принимается однократно в сутки в фиксированной дозе 180 мг, что повышает приверженность лечению. Однако применение препарата сопряжено с определенными ограничениями. Например, он может повышать уровень мочевой кислоты на 10–15%, увеличивая риск подагры, а в редких случаях провоцировать тендинит или разрыв сухожилий [45]. Возможность применения у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, требует дальнейшего изучения.

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизинексин типа 9 (PCSK9)

Фермент PCSK9 связывает рецепторы ЛПНП на поверхности гепатоцита. PCSK9, разрушая ЛПНП-рецептор, не позволяет ему рециркулировать из клетки к поверхности клеточной мембраны. Это приводит к уменьшению количества ЛПНП-рецепторов и как следствие – к увеличению ЛПНП в крови [46]. Ингибиторы PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) представляют собой моноклональные антитела, которые блокируют взаимодействие PCSK9 с рецепторами ЛПНП. Это сохраняет рецепторы на поверхности печеночных клеток, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, что снижает их уровень в крови на 50–60% даже у пациентов с рефрактерной гиперхолестеринемией [47]. Доклинические исследования показали, что ингибирование PCSK9 может ослабить атерогенез и воспаление в атеросклеротической бляшке. Помимо повышения уровня ЛПНП в плазме PCSK9, по-видимому, способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза. Ингибирование PCSK9 может обеспечить ангиопротективный эффект, выходящий за рамки его липидснижающего эффекта [48]. Этот класс препаратов снижает уровень ЛПНП и Лп(а), а также сердечно-сосудистые события в группах вторичной профилактики. Ингибиторы PCSK9 обладают более быстрым и выраженным свойством снижать уровень холестерина ЛПНП, что может быть более эффективным, чем более мягкое снижение, полученное с помощью применения статинов у пациентов с ХБП [49]. Также имеются данные о том, что степень снижения уровня холестерина ЛПНП может модулировать кальцификацию коронарных сосудов. Согласно исследованию, включившему 120 пациентов, ежегодная скорость развития кальцификации коронарных артерий была ниже, когда использовалась комбинированная терапия ингибитора PCSK9 со статином [50].

В анализе восьми исследований фазы III ODYSSEY отмечались изменения в apoB, неЛПВП, Лп(а) и ЛПВП независимо от степени ХБП. Никаких проблем безопасности у пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией исследования не возникло. Однако применение ингибиторов PCSK9 у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин не исследовалось [51].

Ингибиторы PCSK9 в качестве дополнительной терапии к статинам безопасны и эффективны при лечении гиперхолестеринемии после трансплантации почки. Они могут минимизировать сердечно-сосудистые события после трансплантации почки. Однако необходимы более длительные испытания с большим количеством пациентов для подтверждения положительного влияния на снижение сердечно-сосудистых событий, выживаемость пациентов и трансплантатов [52].

Инклизирин

Инклизирин также ингибирует PCSK9, однако механизм действия принципиально отличается от механизма действия алирокумаба и эволокумаба. Инклизирин представляет собой малую интерферирующую двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc) – лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессирующегося гепатоцитами. Попадая в гепатоциты, инклизирин вызывает расщепление матричной РНК и соответствующее снижение синтеза белка PCSK9 [53].

Имеются данные анализа исследований ORION-7 и ORION-1, в котором сравнивались фармакокинетика, эффективность и безопасность инклизирана у пациентов с нормальной функцией почек и легкой, умеренной и тяжелой формой ХБП. С учетом полученных данных исследователи пришли к выводу, что коррекция дозы инклизирана в зависимости от степени ХБП не требуется [54].

Описан клинический случай применения инклизирана у пациента, получившего заместительную почечную терапию способом трансплантации почки. СКФ трансплантата рассчитано на уровне около 20 мл/мин на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии (аторвастатин 80 мг и эзетимиб 10 мг в день), у пациента не отмечалось достижения целевого уровня ЛПНП (общий холестерин 5,18 ммоль/л, ЛПНП 2,46 ммоль/л, ЛПВП 2,12 ммоль/л и триглицериды 1,79 ммоль/л). Инклизирин вводился по схеме: первая инъекция, затем через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев. Уровень ЛПНП снизился до 1,03; 1,14 и 1,32 ммоль/л через 6, 9 и 12 месяцев соответственно [55].

Применение инклизирана у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, требует дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемия у пациентов с ХБП, особенно получающих ЗПТ, представляет собой сложную клиническую проблему, являясь одним из ключевых факторов увеличения риска сердечно-сосудистых событий, являющихся основной причиной смертности в данной группе пациентов. Патогенез нарушений липидного обмена у лиц с ХБП и получающих ЗПТ многофакторный. Анализируя имеющиеся данные, можно сказать, что стратегии медикаментозной терапии у этих пациентов имеют ограниченную доказательную базу. Коррекция дислипидемии у пациентов на ЗПТ должна учитывать метод ЗПТ, сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия. Медикаментозное лечение дислипидемии у пациентов, получающих ЗПТ, требует проведения исследований для изучения возможностей улучшения прогно-

за этой группы пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Del Vecchio L, Baragetti I, Locatelli F. New agents to reduce cholesterol levels: implications for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Feb 1; 35 (2): 213–218. doi: 10.1093/ndt/gfz013. PMID: 30753594.
2. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland JJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 14; 148 (20): 1606–1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184. PMID: 37807924.
3. Шутов ЕВ, Николаев АЮ, Филатова НН. Кардиоренальный синдром у больных на заместительной почечной терапии (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2018; 20 (3): 262–273. Shutov EV, Nikolaev AY, Filatova NN. Cardiorenal syndrome in patients on renal replacement therapy (A review). *Nephrology and Dialysis*. 2018; 20 (3): 262–273. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/2618-9801-2018-3-262-273.
4. Lacount S, Tannock LR, Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR et al. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. 2025. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 26247091.
5. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 1997 Feb 19; 277 (7): 582–594. PMID: 9032168.
6. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease – the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med*. 1962 Apr; 55 (4): 265–271. doi: 10.1177/003591576205500403. PMID: 13884013.
7. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979 Jan; 90 (1): 85–91. doi: 10.7326/0003-4819-90-1-85. PMID: 217290.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1; 41 (1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21; 41 (44): 4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.
9. Noels H, Lehrke M, Vanholder R, Jankowski J. Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Aug; 17 (8): 528–542. doi: 10.1038/s41581-021-00423-5. PMID: 33972752.
10. Harlacher E, Wollenhaupt J, Baaten CCFMJ, Noels H. Impact of Uremic Toxins on Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 4; 23 (1): 531. doi: 10.3390/ijms23010531. PMID: 35008960.
11. 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. doi: 10.3390/antiox9111079. PMID: 33153174.
12. Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Overview. *Diabetes Metab J*. 2023 Sep; 47 (5): 612–629. doi: 10.4093/dmj.2023.0067. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37482655.
13. Cao H, Meng X. HDL and Kidney Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1377: 163–170. doi: 10.1007/978-981-19-1592-5_13. PMID: 35575929.
14. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 26; 24 (9): 7910. doi: 10.3390/ijms24097910. PMID: 37175617.
15. Marsche G, Heine GH, Stadler JT, Holzer M. Current Understanding of the Relationship of HDL Composition, Structure and Function to Their Cardioprotective Properties in Chronic Kidney Disease. *Biomolecules*. 2020 Sep 21; 10 (9): 1348. doi: 10.3390/biom10091348. PMID: 32967334.
16. Speer T, Ridker PM, von Eckardstein A, Schunk SJ, Fliser D. Lipoproteins in chronic kidney disease: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2021 Jun 7; 42 (22): 2170–2185. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1050. PMID: 33393990.
17. Carty JR, Anastasopoulou C. Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency. 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. PMID: 38753926.
18. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Dec; 14 (12): 727–749. doi: 10.1038/s41581-018-0072-9. PMID: 30361677.
19. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023 Jan 18; 28 (3): 969. doi: 10.3390/molecules28030969. PMID: 36770634.
20. Ma Z, Zhong J, Tu W, Li S, Chen J. The functions of apolipoproteins and lipoproteins in health and disease. *Mol Biomed*. 2024 Oct 28; 5 (1): 53. doi: 10.1186/s43556-024-00218-7. PMID: 39465476.
21. Ren X, Zhang Z, Yan Z. Association Between Lipoprotein (A) and Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 24; 12: 633529. doi: 10.3389/fendo.2021.633529. PMID: 33841331.
22. Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis*. 2022 May; 349: 53–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.006. PMID: 35606076.
23. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Barazzoni R. Insulin resistance in chronic uremia. *J Ren Nutr*. 2009 Jan; 19 (1): 20–24. doi: 10.1053/j.jrn.2008.11.014. PMID: 19121765.

24. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29939616.
25. Stegmayr B, Zuo L, Zadora W. Lipid and Bone Effects of Heparin Use During Hemodialysis. *Semin Nephrol.* 2023 Nov; 43 (6): 151480. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151480. PMID: 38195305.
26. Zhu S, Zhang F, Shen AW, Sun B, Xia TY, Chen WS et al. Metabolomics Evaluation of Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease Before Dialysis, Maintenance Hemodialysis, and Peritoneal Dialysis. *Front Physiol.* 2021 Jan 20; 11: 630646. doi: 10.3389/fphys.2020.630646. PMID: 33551851.
27. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial.* 2019 Jan; 32 (1): 58–71. doi: 10.1111/sdi.12745. PMID: 30288786.
28. Cheng XBJ, Bargman J. Complications of Peritoneal Dialysis Part II: Nonmechanical Complications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024 Jun 1; 19 (6): 791–799. doi: 10.2215/CJN.0000000000000418. PMID: 38190143.
29. Aggarwal HK, Jain D, Lathar M, Yadav RK, Sawhney A. Lipoprotein-A and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2010 Jul; 32 (6): 647–652. doi: 10.3109/0886022X.2010.486097. PMID: 20540630.
30. Chmielnicka K, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A. Dyslipidemia in Renal Transplant Recipients. *Transplantology.* 2022 May 23; 3 (2): 188–199. doi: 10.3390/transplantology3020020.
31. Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Apr 16; 13: 1133–1145. doi: 10.2147/DMSO.S247379. PMID: 32368109.
32. Rostaing L, Jouve T, Terrec F, Malvezzi P, Noble J. Adverse Drug Events after Kidney Transplantation. *J Pers Med.* 2023 Dec 14; 13 (12): 1706. doi: 10.3390/jpm13121706. PMID: 38138933.
33. Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, Tripaldella M, Mallardo V, Iaccarino Idelson P et al. Dyslipidemia in Transplant Patients: Which Therapy? *J Clin Med.* 2022 Jul 14; 11 (14): 4080. doi: 10.3390/jcm11144080. PMID: 35887846.
34. Al-Kuraishy HM, Sulaiman GM, Mohsin MH, Mohammed HA, Dawood RA, Albuhadily AK et al. Targeting of AMPK/MTOR signaling in the management of atherosclerosis: Outmost leveraging. *Int J Biol Macromol.* 2025 May; 309 (Pt 2): 142933. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142933. PMID: 40203916.
35. Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2023 Jun; 176 (6): ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC202306200. PMID: 37307585.
36. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014 Jun; 85 (6): 1303–1309. doi: 10.1038/ki.2014.31. PMID: 24552851.
37. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Corsini A. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Mar; 19 (3): 257–267. doi: 10.1080/14740338.2020.1732921. PMID: 32073914.
38. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK et al. RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022 Jul 30; 400 (10349): 380–390. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3. PMID: 35863366.
39. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023 Sep; 23 (5): 477–495. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5. PMID: 37486464.
40. Luo B, Zhong S, Wang X, Guo P, Hou Y, Di W. Management of blood lipids in post-kidney transplant patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024 Oct 8; 15: 1440875. doi: 10.3389/fphar.2024.1440875. PMID: 39439889.
41. Canfora I, Pierno S. Hypertriglyceridemia Therapy: Past, Present and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 8; 25 (17): 9727. doi: 10.3390/ijms25179727. PMID: 39273674.
42. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, Bigazzi R, Cernaro V, Del Vecchio L et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2020 Jun; 33 (3): 417–430. doi: 10.1007/s40620-020-00707-2. PMID: 32065354.
43. Tramontano D, Bini S, Maiorca C, Di Costanzo A, Carosi M, Castellese J et al. Renal Safety Assessment of Lipid-Lowering Drugs: Between Old Certainties and New Questions. *Drugs.* 2025 Jun; 85 (6): 755–775. doi: 10.1007/s40265-025-02158-0. PMID: 40106181.
44. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019 Mar 14; 380 (11): 1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917. PMID: 30865796.
45. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13; 388 (15): 1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. PMID: 36876740.
46. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 30; 22 (11): 5880. doi: 10.3390/ijms22115880. PMID: 34070931.
47. Grzesk G, Dorota B, Wołowicz Ł, Wołowicz A, Osiak J, Kozakiewicz M, Banach J. Safety of PCSK9 inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2022 Dec; 156: 113957. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113957. PMID: 36411665.
48. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascu-

- lar Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021 Jul; 73 (3): 924–967. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096. PMID: 34088867.
49. Mayer G, Dobrev D, Kaski JC, Semb AG, Huber K, Zirklik A et al. Management of dyslipidaemia in patients with comorbidities: facing the challenge. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024 Nov 6; 10 (7): 608–613. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae058. PMID: 39153964.
50. Ikegami Y, Inoue I, Inoue K, Shinoda Y, Iida S, Goto S et al. The annual rate of coronary artery calcification with combination therapy with a PCSK9 inhibitor and a statin is lower than that with statin monotherapy. *NPJ Aging Mech Dis.* 2018 Jun 22; 4: 7. doi: 10.1038/s41514-018-0026-2. Erratum in: *NPJ Aging.* 2025 Mar 19; 11 (1): 19. doi: 10.1038/s41514-025-00208-1. PMID: 29951223.
51. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 Jun; 93 (6): 1397–1408. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.011. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29526502.
52. Alotaibi T, Nagib AM, Denewar A, Aboateya H, Halim MA, Mahmoud T et al. Inhibition of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-9 After Kidney Transplant: Single-Center Experience Among Patients With High Cardiovascular Risk. *Exp Clin Transplant.* 2024 Jan; 22 (Suppl 1): 315–322. doi: 10.6002/ect.MESOT2023.P111. PMID: 38385418.
53. Воевода МИ, Гуревич ВС, Ежов МВ, Сергиенко ИВ. Инклизиран – новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология.* 2022 Jun 30; 62 (6): 57–62. Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, Sergienko IV. Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiia.* 2022 Jun 30; 62 (6): 57–62. [In Russ, English abstract]. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115.
54. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jan; 95 (1): 77–89. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021. PMID: 31630870.
55. Ueberdiek L, Jehn U, Pavenstädt H, Gebauer K, Reuter S. Novel Therapeutic Strategies for Dyslipidemia: First Report of Inclisiran Therapy in a Kidney Transplanted Patient. *Transpl Int.* 2023 Jan 26; 36: 11104. doi: 10.3389/ti.2023.11104. Erratum in: *Transpl Int.* 2023 Mar 23; 36: 11313. doi: 10.3389/ti.2023.11313. PMID: 36776901.

Статья поступила в редакцию 22.05.2025 г.
The article was submitted to the journal on 22.05.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-173-182

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКИХ ПРИ ДОНОРСТВЕ ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ ЭФФЕКТИВНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КРОЛИКОВ

И.В. Пашков, Я.С. Якунин, К.С. Смирнов, В.К. Богданов, Н.П. Можжейко,
Л.А. Кирсанова, М.В. Ольховская, Н.В. Грудинин

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

Цель исследования: сравнительный анализ протоколов прекондиционирования донорских легких у доноров после остановки эффективного кровообращения с последующей нормотермической *ex vivo* перфузией (EVLP) на экспериментальной модели: с использованием топического охлаждения легких и с продолжающейся искусственной вентиляцией после остановки кровообращения. **Материалы и методы.** В рамках исследования использовали экспериментальных животных – самцов кроликов породы Серый великан массой 4,5–5 кг ($n = 20$): группа 1 – экспериментальная группа прекондиционирования донорских легких после остановки эффективного кровообращения у донора с использованием топического охлаждения ($n = 10$); группа 2 – экспериментальная группа прекондиционирования донорских легких после остановки эффективного кровообращения у донора с применением непрерывной искусственной вентиляции в протективных режимах ($n = 10$). Для оценки жизнеспособности и функционального статуса донорских легких после периода прекондиционирования и фармако-холодового хранения в обеих группах проводилась нормотермическая перфузия донорских легких *ex vivo*, а также оценка концентрации лактата, газового состава перфузата, эндоскопической картины состояния трахеобронхиального дерева и последующее морфологическое исследование. **Результаты.** Спустя 6 часов фармако-холодовой консервации во время нормотермической перфузии *ex vivo* через 60 минут все трансплантаты демонстрировали удовлетворительную газотранспортную функцию, а показатели индекса оксигенации (ИО) в исследуемой группе 1 после прекондиционирования согласно первому протоколу составили 552 (461–599), и к 120 минутам регистрировалось увеличение до 558 (462–603); после прекондиционирования в рамках второго протокола (группа 2) показатели ИО через 60 минут составили 358 (343–368) с тенденцией к увеличению до 374 (349–395) в точке 120 минут, а достоверность полученных результатов подтверждалась $p = 0,000$. Концентрация же лактата в обеих группах имела динамику прироста со средним значением в обеих группах $6,99 \pm 0,81$, а достоверных статистически значимых различий между группами получено не было ($p > 0,05$). **Заключение.** Проведенное исследование доказывает перспективность использования топического охлаждения в составе протокола кондиционирования легких от доноров после остановки эффективного кровообращения с использованием на всех этапах опытного раствора на основе декстрана-40 и открывает возможности для повышения числа пригодных к трансплантации органов.

Ключевые слова: трансплантация легких, нормотермическая перфузия *ex vivo*, донорство, консервация органов, декстран-40.

Для корреспонденции: Богданов Владимир Константинович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

Corresponding author: Vladimir Bogdanov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

COMPARATIVE STUDY OF LUNG PRECONDITIONING PROTOCOLS IN DONORS AFTER CIRCULATORY ARREST: AN EXPERIMENTAL RABBIT MODEL

I.V. Pashkov, Ya.S. Yakunin, K.S. Smirnov, V.K. Bogdanov, N.P. Mozheiko, L.A. Kirsanova, M.V. Olkhovskaya, N.V. Grudinin

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

Objective: to perform a comparative analysis of donor lung preconditioning protocols in donors after circulatory arrest, followed by normothermic *ex vivo* lung perfusion (EVLP), using two approaches: topical lung cooling and continued artificial ventilation after circulatory arrest. **Materials and methods.** The study was conducted on male Grey Giant rabbits weighing 4.5–5.0 kg (n = 20). Group 1: Donor lung preconditioning after circulatory arrest using topical cooling (n = 10). Group 2: Donor lung preconditioning after circulatory arrest with continued artificial ventilation in protective modes (n = 10). To evaluate the viability and functional state of donor lungs following preconditioning and cold preservation, both groups underwent normothermic EVLP. Assessments included lactate concentration, perfusate gas composition, endoscopic evaluation of the tracheobronchial tree, and subsequent morphological examination. **Results.** After 60 minutes of cold preservation, all grafts demonstrated satisfactory gas exchange function during normothermic EVLP. In Group 1 (topical cooling), the oxygenation index (OI) at 60 minutes was 552 (461–599) and increased to 558 (462–603) at 120 minutes. In Group 2 (continuous artificial ventilation), OI was 358 (343–368) at 60 minutes, with a tendency to increase to 374 (349–395) at 120 minutes. The difference between the groups was statistically significant (p = 0.000). Lactate levels in both groups showed an upward trend, with a mean value of 6.99 ± 0.81 , and no statistically significant intergroup differences were observed (p > 0.05). **Conclusion.** The study demonstrates the potential advantages of using topical cooling as part of the donor lung preconditioning protocol after cessation of effective circulation, employing a dextran-40-based preservation solution at all stages. This approach may increase the number of donor lungs suitable for transplantation.

Keywords: lung transplantation, normothermic *ex vivo* perfusion, organ donation, organ preservation, dextran-40.

ВВЕДЕНИЕ

Донорство органов после циркуляторной смерти (Donation after Circulatory Death, DCD) является одним из перспективных направлений в трансплантологии, позволяющим расширить количество донорских органов в условиях перманентного дефицита. Традиционно трансплантация легких осуществляется от доноров со смертью мозга (Donation after Brain Death, DBD), однако все большее внимание уделяется использованию легких от доноров со смертью мозга после остановки эффективного кровообращения, что связано с ростом потребности в донорских легких, совершенствованием методов консервации органов, а также внедрением перфузионных технологий.

В последние годы наблюдается значительный рост использования легких от доноров DCD. В США, по данным от 2018 года, доля трансплантаций легких от доноров DCD составляла около 20% от общего числа трансплантаций легких. В Европе эта цифра варьируется в зависимости от страны и составляет от 5 до 40%, но в целом демонстрирует тенденцию к увеличению использования доноров после циркуляторной смерти [1]. Клинические исследования подтверждают, что трансплантация легких от доноров

DCD может быть столь же успешной, как и от доноров DBD. В частности, работы зарубежных коллег наглядно демонстрируют, что показатели выживаемости реципиентов и функции трансплантированных легких в долгосрочной перспективе не уступают тем, которые наблюдаются при пересадке легких от традиционных доноров. Более того, в некоторых центрах DCD-легкие составляют значительную часть всех пересаженных органов, что доказывает эффективность этой стратегии.

Так, в США однолетняя выживаемость пациентов после трансплантации легких от DCD-доноров составляет около 75–80%, что немного ниже, чем от доноров после смерти мозга [2, 3]. Однолетняя выживаемость пациентов после трансплантации легких от DCD-доноров в странах Европы составляет от 65 до 90%, в зависимости от страны. Результаты, сопоставимые с DBD-трансплантациями, демонстрируют Нидерланды, Бельгия, Испания и Италия [3–5]. Трехлетняя выживаемость пациентов после трансплантации легких от доноров DCD составляет около 70%, что близко к показателям для доноров DBD. Однако следует отметить, что трансплантации от доноров DCD сопряжены с более высоким риском

развития первичной дисфункции трансплантата [6]. Одной из основных проблем при донорстве легких после циркуляторной смерти, приводящих к первичной дисфункции, является ишемическое повреждение, возникающее из-за отсутствия перфузии легких после остановки сердца. В отличие от органов, полученных в результате DBD, где кровообращение сохраняется до момента эксплантации, в случае DCD легкие подвергаются периоду тепловой ишемии, что может негативно сказаться на их качестве. Современные технологии, такие как *ex vivo* перфузия легких (*ex vivo lung perfusion, EVLP*), позволяют предварительно оценивать, рекрутировать и более тщательно перфузировать микроциркуляторное русло легких перед трансплантацией, что значительно увеличивает количество пригодных для пересадки органов [3, 7, 8].

В представленной экспериментальной работе проведено сравнение двух протоколов эксплантации легких у донора после остановки эффективного кровообращения с последующей нормотермической *ex vivo* перфузией: методика с топическим охлаждением легких в плевральной полости консервирующим раствором [9–11] и методика с продолжающейся ИВЛ после прекращения сердечной деятельности [12, 13]. Для консервации и перфузии применялся оригинальный раствор на основе декстрана-40 [14, 15].

ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАБОТЫ

В работе использовались кролики породы Серый великан массой 4,5–5 килограммов 20 особей мужского пола. Настоящее исследование проводилось с соблюдением положений Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU. Кроликов содержали в лабораторных клетках с контролируемой температурой (22 ± 2 °C) и влажностью 65%, соблюдался 12-часовой цикл света и темноты, соблюдали пищевой режим, а водный режим был представлен стерилизованной водой согласно физиологическим потребностям животных. В течение 2 недель соблюдались карантинные меры. Все проводимые эксперименты получили одобрение комитета по биологической безопасности и биоэтике.

Исследование проводилось в двух группах:

- группа 1 – модель DCD с топическим охлаждением донорских легких без ИВЛ, изъятие трансплантата легких у донора после 40-минутной остановки кровообращения, фармако-холодовая консервация органа в течение 6 часов, процедура EVLP в течение 2 часов (n = 10);
- группа 2 – модель DCD с продолжающейся ИВЛ, изъятие трансплантата легких у донора проводилось после 40-минутной остановки кровообращения, фармако-холодовая консервация органа в течение 6 часов, процедура EVLP в течение 2 часов (n = 10).

После процедуры EVLP фрагмент трансплантата направлялся на гистологическое исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Процедура эксплантации донорских легких

После подготовки животного-донора с соблюдением правил асептики и антисептики обрабатывалось операционное поле и изолировалось стерильным операционным бельем. Хирургический доступ выполняли посредством срединной стернотомии. После достижения гемостаза и мобилизации магистральных сосудов проводилась имитация DCD. В группе 1 ИВЛ продолжалась, а в группе 2 ИВЛ прекращалась, и в каждую плевральную полость заливался раствор на основе декстрана-40 в объеме 50 мл, что показано на рис. 1.

После 30 минут экспозиции выполнялось изъятие крови из левого желудочка в объеме 30 мл, устанавливалась канюля в устье легочной артерии и инициировалась антеградная перфузия раствором на основе декстрана-40 (OCS Lung Solution) 4 °C 60 мл через

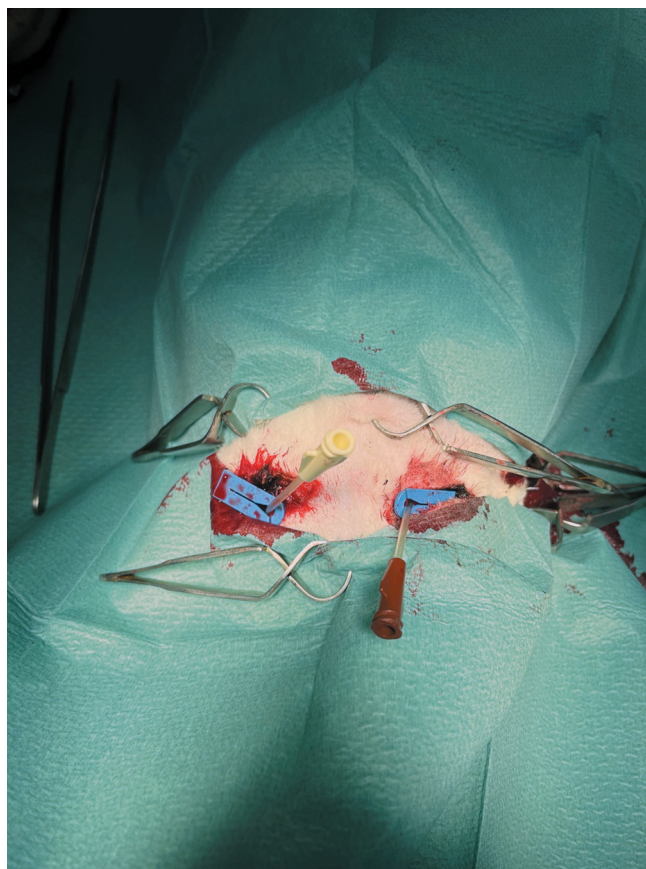


Рис. 1. Дренирование правой и левой плевральных полостей центральными венозными катетерами 8 Fr с целью проведения топического охлаждения легких

Fig. 1. Topical cooling of the lungs performed through drainage of the right and left pleural cavities using 8 Fr central venous catheters

шприц-дозатор со скоростью 500 мл/ч и временем экспозиции 7 минут. Далее проводилась мобилизация легких. После мобилизации на высоте вдоха ниже конца интубационной трубки герметично перевязывалась трахея и пересекалась. Легкие помещались в раствор на основе декстрана-40 4 °С, фармако-холодовое хранение проводилось в течение 6 часов.

Анестезиологическое обеспечение

За 6 часов до операции животного-донора ограничивали в доступе к пище. Животное транспортировалось в предоперационную для подготовки. В рамках предоперационной подготовки проводилась седация Золетил 100 (Virbac, Франция) 50 мг подкожно. В условиях асептики и антисептики выполнялась установка внутривенного катетера Vasofix Certo 22G (B Braun, Германия), катетер фиксировался пластырем. Животное позиционировалось на спине. В качестве индукции выполнялось внутривенное введение атропина 0,3 мг, дексаметазон 2 мг. Далее вводился Золетил 100 (Virbac, Франция) 50 мг внутривенно, пропופол (Fresenius Kabi, Германия) 25 мг внутривенно, следом выполнялась прямая ларингоскопия и интубация трахеи интубационной трубкой 3,5 с манжетой. После верификации корректной интубации вводился рокуроний (Fresenius Kabi, Германия) 10 мг. Искусственная вентиляция легких проводилась аппаратом WATO EX-65 Pro vet (Mindray, Китай) в режиме VCV с параметрами $V = 50$ мл, $V_{\text{rpm}} = 35/\text{мин}$, $P_{\text{peak}} = 17$ см вод. ст., $PEEP = 3$ см вод. ст., $I : E = 1 : 1$, $FiO_2 = 0,6$, $EtCO_2 = 40$ мм рт. ст. Мониторинг проводился аппаратом ePM 12M Vet



Рис. 2. Перфузионный контур для проведения нормотермической перфузии легких

Fig. 2. Perfusion circuit setup for normothermic EVLP

(Mindray, Китай) со средними показателями $HR = 170/\text{мин}$, $SpO_2 = 98$, noninvasive arterial pressure – 90/45 мм рт. ст. С целью анестезии вводился трамадол («Трамвет», Россия) внутривенно 25 мг, седация выполнялась изофлураном (Baxter, США) 1,5%. Поддержание гемодинамики обеспечивалось внутривенным введением панангина (Gedeon Richter, Венгрия) 10 мл/ч и норадреналином 100 нг/кг. Перед остановкой кровообращения для моделирования DCD внутривенно вводился гепарин 10 000 ЕД и вазапостан (IDT BIOLOGIKA, Германия) 10 мкг. Остановка кровообращения выполнялась путем нанесения разряда электродифибриллятором мощностью 20 Дж. Время экспозиции остановки кровообращения составляло 30 минут. Во время проведения экспозиции инфузия препаратов прекращалась, а параметры вентиляции изменяли: в группе 1 ИВЛ прекращалась, в группе 2 – $V = 30$ мл, $V_{\text{rpm}} = 15/\text{мин}$, $P_{\text{peak}} = 10$ см вод. ст., $PEEP = 5$ см вод. ст., $I : E = 1 : 1$, $FiO_2 = 1,0$. По истечении времени экспозиции выполнялся маневр рекрутмента и инициировалась процедура эксплантации легких с последующей фармако-холодовой консервацией.

Процедура перфузии ex vivo

Для проведения процедуры нормотермической перфузии донорских легких определялся ударный объем (SV) левого желудочка донора УЗИ-аппаратом GE Logiq V2 в М-режиме и доплеровском режиме ЭхоКГ при положении животного на правом боку. Средний ударный объем составил 2,6 мл. Сердечный выброс рассчитывался по формуле $CO = SV \cdot HR$, где CO – сердечный выброс, SV – ударный объем, HR – частота сердечных сокращений (ЧСС), и в среднем составлял 410 мл/мин. Для проведения EVLP с применением технологий 3D-моделирования на принтере Picaso Designer X Pro был изготовлен органный контейнер – резервуар из биосовместимого пластика. Данное изделие выполняло роль кардиотомного резервуара и контейнера для позиционирования донорских легких во время процедуры EVLP. Контейнер был изделием многоразового применения, и после каждого использования проводилась газовая стерилизация в индивидуальной упаковке. Экстракорпоральный контур состоял из резервуара для позиционирования донорских легких, роликового насоса, теплообменного элемента, лабораторного оксигенатора с малым объемом заполнения, датчика потока, датчика давления. Сборка контура проводилась с соблюдением асептики и антисептики (рис. 2). Заполнение контура проводилось раствором на основе декстрана-40 (OCS Lung Solution) – 20 мл, цельная донорская кровь вливалась через инфузионный лейкофильтр в объеме 25 мл, 50 мг метилпреднизолона, 25 мкг вазапостана, 1000 мг гепарина, кальция хлорида 10% – 1 мл, инсулин Р – 3 ед., магния сульфат 25% – 0,2 мл, цефтриаксон – 100 мг. Общий объем

перфузата составлял 50 мл. Перфузат подогревался до 28 °С на рециркуляции 50 мл/мин.

После 6 часов фармако-холодового хранения легких в обеих группах начиналась хирургическая обработка трансплантата. В устье легочной артерии устанавливалась канюля диаметром 2,2–2,4 мм, в трахею устанавливалась интубационная трубка 3,0 без манжеты. Левое предсердие рассекалось для обеспечения оттока перфузата. Далее комплекс «сердце–легкие» позиционировался в перфузионном контейнере. Заполнение сосудистого русла проводилось ретроградно с контролем давления не более 3 мм рт. ст. После проведения заполнения сосудистого русла и выполнения дэаэрации безвоздушным способом выполняли коннекцию перфузионной магистральной к канюле легочной артерии.

Бронхоскопия трансплантата легких проводилась бронхоскопом Ambu aScore™ 4 Broncho Slim 3.8/1.2. Эндоскопическая картина представлена на рис. 3.

Процедура EVLP проводилась по протоколу Лунда. Начальная скорость перфузии составляла 100 мл/мин (25–30% от CO), давление в легочной артерии до 25 мм рт. ст., температура 28 °С. Согревание трансплантата и выход на целевую скорость перфузии проводились за 30 минут. Общий вид донорских легких во время нормотермической перфузии представлен на рис. 4.

Искусственная вентиляция легких начиналась при температуре 34 °С через 15 минут после начала EVLP в объеме 2–4 мл/кг массы тела донора, $V_{Tm} = 10$ /мин, $P_{peak} = 20$ см вод. ст., PEEP = 5 см вод. ст., I : E = 1 : 1, $FiO_2 = 0,21$. Целевыми значениями являлись скорость перфузии 410–420 мл/мин (100% от CO), давление в легочной артерии до 25 мм рт. ст., температура 38,5 °С. Целевыми значениями искусственной вентиляции являлись $V = 6$ мл/кг, $V_{Tm} = 17$ /мин, $P_{peak} = 25$ см вод. ст., PEEP = 5 см вод. ст., I : E = 1 : 1, $FiO_2 = 0,21$. Длительность процедуры составляла 120 минут. На протяжении всей перфузии через оксигенатор вводилась базовая смесь: 21% O_2 , 5% CO_2 , 74% NO_2 . Через каждые 30 минут выполнялась оценка функционального статуса донорских легких и вводилась деоксигенирующая смесь: 5% CO_2 , 95% NO_2 . По окончании EVLP через канюлю в легочной артерии выполнялась консервация донорских легких раствором на основе декстрана-40 (OCS Lung Solution) 60 мл через перфузор со скоростью 500 мл/ч, а участки паренхимы помещали в раствор формалина 10% для гистологического исследования.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уил-

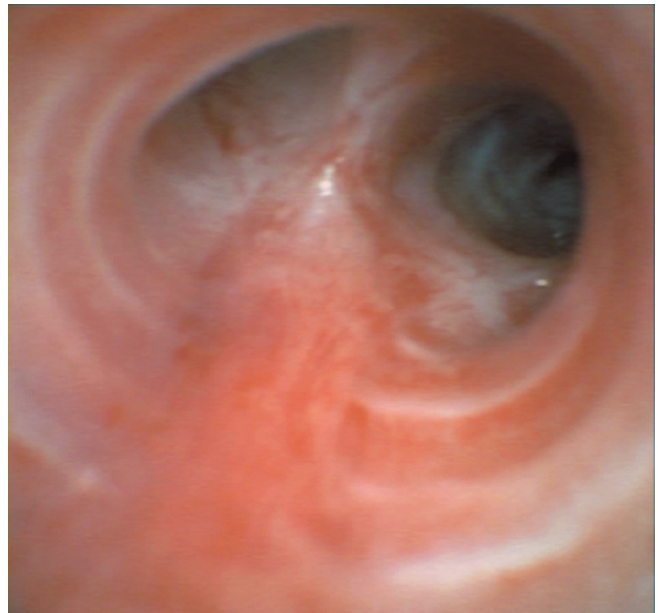


Рис. 3. Эндоскопическая картина во время нормотермической перфузии

Fig. 3. Endoscopic image during normothermic perfusion



Рис. 4. Трансплантат легких в перфузионном резервуаре. Канюлирован ствол легочной артерии, трахея интубирована

Fig. 4. Lung graft placed in the perfusion reservoir. The pulmonary artery trunk is cannulated, and the trachea is intubated for ventilation

ка (число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка функционального статуса донорских легких во время нормотермической перфузии

Несмотря на обширный перечень регистрируемых показателей и результатов биохимических анализов, исключительной ценностью для оценки эффективности сравниваемых протоколов прекондиционирования при DCD во время нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* являлся индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2), рассчитываемый показатель на основе отношения концентрации кислорода в легочной вене к фракции кислорода на входе в газоздушную смесь. Именно показатель респираторного индекса является главным критерием эффективности газотранспортной функции легких, отражая степень ишемически-реперфузионных повреждений и сохранности адекватного альвеолярного кровотока. Динамика изменения ИО в двух группах сравнительной оценки эффективности протоколов прекондиционирования донорских легких во время нормотермической перфузии *ex vivo* представлена на рис. 5.

Спустя 60 минут от начала ревитализации трансплантатов на экстракорпоральном контуре в обеих группах наблюдалось достижение средних пороговых значений ИО в 350, где в группе 1 средние

значения индекса оксигенации составили 552 (461–599), в то время как в группе 2 средние значения респираторного индекса составили 358 (343–368). Подобная разница в показателях была обусловлена более выраженным ишемически-реперфузионным повреждением донорских легких во время прекондиционирования на этапе DCD, а также последующим фармако-холодовым хранением. В результате 120 минут нормотермической перфузии *ex vivo* было отмечено умеренное снижение ИО в обеих группах в сравнении с пиковыми значениями в точках 90 минут, где в группе 1 ИО составлял 594 (500–619), в группе 2 – 408 (396–418), что обусловлено было неизбежным нарастанием интерстициального отека. Так, спустя 120 минут в группе 1 средние значения респираторного индекса составили 558 (462–603), а в группе 2 – 374 (349–395). Полученные результаты оценки индекса оксигенации демонстрировали превосходящую эффективность топического охлаждения на этапе прекондиционирования трансплантата легких при DCD в сравнении с непрерывной искусственной вентиляцией в протективных режимах, а достоверность полученных результатов подтверждалась $p = 0,000$.

Лактат, как биохимический маркер степени ишемически-реперфузионного повреждения, отражал выраженность патофизиологических процессов в данном исследовании, а вследствие отсутствия ме-

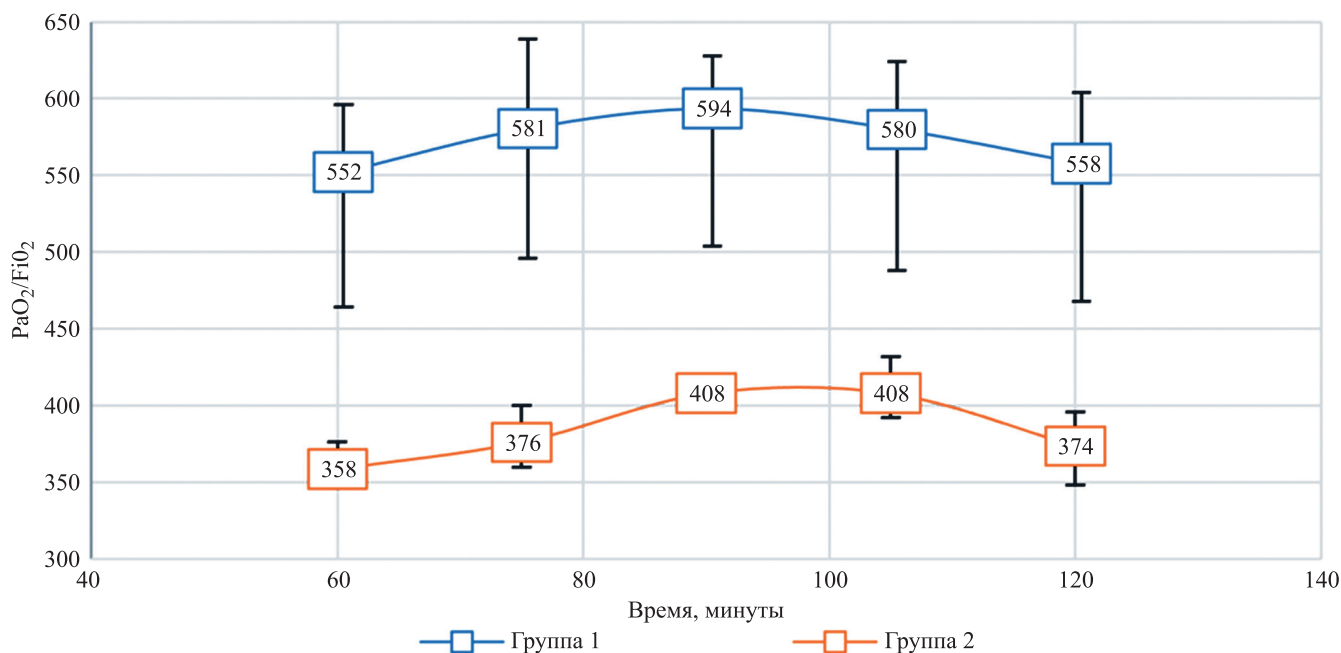


Рис. 5. Динамика изменения показателей PaO_2/FiO_2 . На графике изображены средние значения показателей индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) во время нормотермической EVLP. Показатели представлены в виде среднего, min и max значений. Точки измерения параметра соответствуют временным интервалам 60, 75, 90, 105, 120 минут

Fig. 5. Dynamics of changes in the PaO_2/FiO_2 ratio. The graph illustrates the mean oxygenation index (PaO_2/FiO_2) during normothermic EVLP. Values are presented as mean, minimum, and maximum. Measurements were taken at 60, 75, 90, 105, and 120 minutes

ханизма утилизации концентрация лактата имела устойчивую динамику прироста (рис. 6).

Исходные значения концентрации лактата регистрировались спустя 60 минут после начала нормотермической перфузии в обеих группах, регистрация показателя в более ранние временные интервалы не имеет ценности для оценки начального реперфузионного повреждения. В первой группе среднее значение лактата составило $0,7 \pm 0,6$ ммоль/л, а во второй группе – $1,54 \pm 0,58$ ммоль/л. В свою очередь, достоверных различий между первой точкой измерения лактата в двух группах не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии различий в двух протоколах прекондиционирования донорских легких в степени первичного ишемически-реперфузионного повреждения.

В процессе наблюдения и регистрации значений концентрации лактата была отмечена уверенная динамика выраженного прироста данного маркера в обеих группах, а в заключительной точке измерений (120 минут) в первой группе среднее значение лактата составило $6,44 \pm 1,35$ ммоль/л, во второй группе – $7,02 \pm 1,55$ ммоль/л. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии выраженных ишемически-реперфузионных повреждений трансплантатов легких в двух группах, поскольку не было превышено пороговое значение концентрации лактата в

12 ммоль/л, а различия не были достоверны во всех случаях при $p > 0,05$. Таким образом, концентрация лактата не была достоверным сравнительным признаком для оценки протоколов прекондиционирования донорских легких при работе с DCD, а наиболее значимыми являлись показатели оценки функционального статуса трансплантатов.

Оценка гистологических изменений донорских легких

Гистологическая оценка микропрепаратов после прекондиционирования донорских легких в двух группах сравнения и последующей нормотермической перфузии *ex vivo* являлась обязательным исследованием для доказательства эффективности и безопасности протоколов. Именно исследование микроструктуры обеспечивало наличие достоверных признаков ишемически-реперфузионного повреждения, а также степени его выраженности и обратимости. Так, в группе 1 гистологическая картина соответствовала минимальным патоморфологическим изменениям на микропрепаратах паренхимы на заключительном этапе исследования (рис. 7).

Во всех случаях в первой группе паренхима легких имела гистологические признаки функционирующей ткани с невыраженными патологическими изменениями. В большинстве срезов отмечались хо-

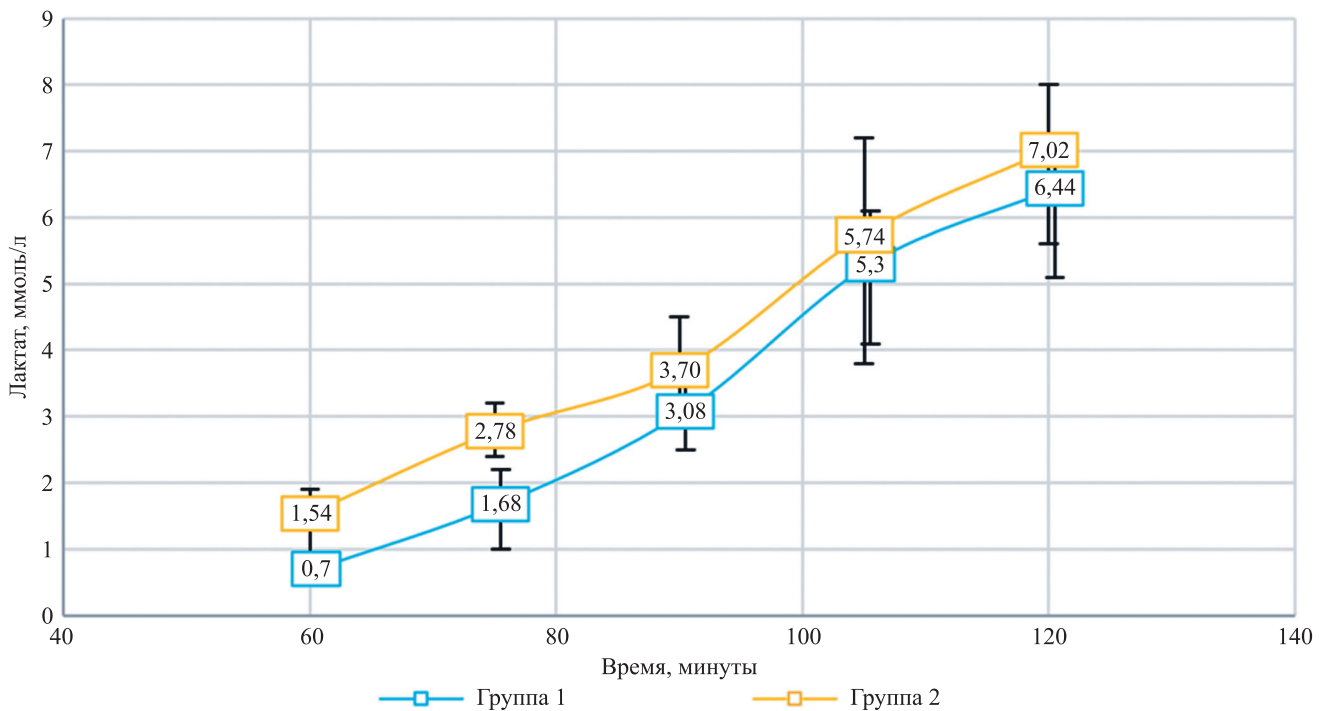


Рис. 6. График прироста уровня лактата во время *ex vivo* перфузии. На графике изображены средние значения показателей концентрации лактата во время нормотермической EVLP. Показатели представлены в виде среднего, min и max значений. Точки измерения параметра соответствуют временным интервалам 60, 75, 90, 105, 120 минут

Fig. 6. Dynamics of lactate levels during *ex vivo* perfusion. The graph presents the mean lactate levels measured during normothermic EVLP. Values are shown as mean, minimum, and maximum. Measurements were taken at 60, 75, 90, 105, and 120 minutes

рошо раздутые альвеолы. Микроателектатические участки были распределены неоднородно и встречались на отдельных участках. Умеренная интерстициальная инфильтрация отмечалась в нескольких образцах. Разницы в микроструктуре легочной паренхимы в образцах первой исследуемой группы выявлено не было – отмечались тонкие межальвеолярные перегородки, стенки бронхов были обычного гистологического строения, а кровенаполнение сосудов умеренное.

В свою очередь, во второй исследуемой группе, которая соответствовала протоколу прекондициони-

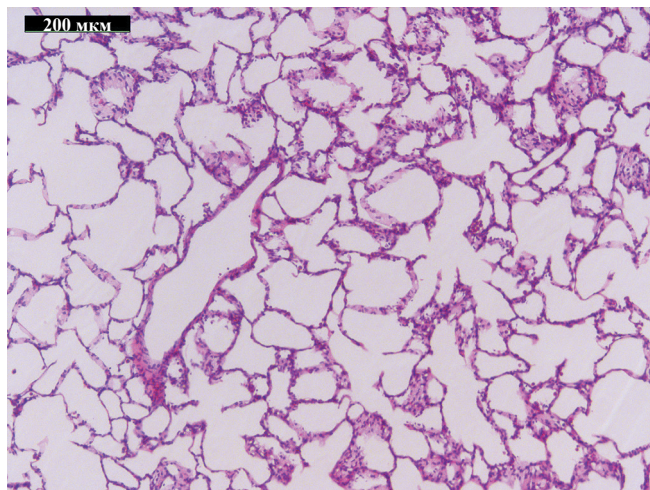


Рис. 7. Гистологическая картина паренхимы донорского легкого после нормотермической перфузии *ex vivo* в группе 1 (испанский протокол)

Fig. 7. Histological image of donor lung parenchyma after normothermic EVLP in Group 1 (Spanish protocol)

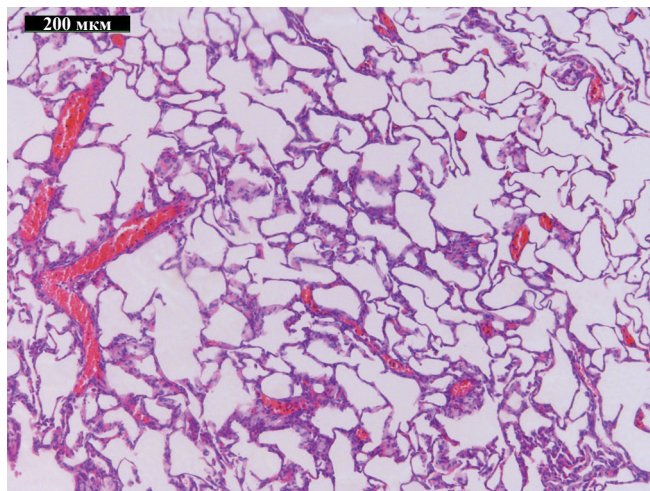


Рис. 8. Гистологическая картина паренхимы донорского легкого после нормотермической перфузии *ex vivo* в группе 2 (итальянский протокол)

Fig. 8. Histological image of donor lung parenchyma after normothermic EVLP in Group 2 (Italian protocol)

рования искусственной вентиляцией, спустя 120 минут нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* наблюдались явления первичной дисфункции трансплантата, которые коррелировали со сниженными показателями ИО при оценке функционального статуса трансплантата. Изменения носили характер умеренных патоморфологических признаков интерстициального отека паренхимы и субэндотелиального отека паравазального пространства (рис. 8).

При увеличении 200 мкм на гистологических микропрепаратах второй исследуемой группы отмечались фрагменты паренхимы легкого с выраженным полнокровием сосудов макро- и микроциркуляторного русла, дистелектазами, интраальвеолярными гемorragиями, десквамацией пневмоцитов. Особое значение было выделено классическим признакам дисфункции на фоне ишемически-реперфузионного синдрома – отеку межальвеолярных перегородок со смешанной воспалительной инфильтрацией интерстиция.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в данной экспериментальной работе данные позволяют провести сопоставительный анализ эффективности двух протоколов эксплантации донорских легких у DCD-доноров – с применением топического охлаждения и с продолжающейся искусственной вентиляцией легких после остановки кровообращения. Результаты нормотермической *ex vivo* перфузии свидетельствуют о том, что методика с топическим охлаждением демонстрирует более стабильные показатели газообмена и метаболической активности трансплантата. В частности, индекс оксигенации у животных группы 1 (с охлаждением) был стабильно выше на всех временных точках наблюдения, чем у животных из группы 2 (с продолжающейся ИВЛ), что может свидетельствовать о лучшей сохранности альвеолярно-капиллярной мембраны и снижении выраженности ишемического повреждения. Уровень лактата в группе 1 оставался ниже, что отражает более эффективный метаболизм тканей и меньшее накопление продуктов анаэробного гликолиза. Это может быть обусловлено более быстрой и равномерной термической защитой легочной паренхимы, достигнутой за счет топического охлаждения, тогда как продолжение ИВЛ после остановки кровообращения, возможно, не обеспечивает должной защиты от реперфузионного повреждения, а в отдельных случаях может усугублять альвеолярный отек, что было подтверждено эндоскопически в двух наблюдениях данной группы. Следует отметить, что в обоих протоколах использовался идентичный консервирующий раствор на основе декстрана-40, что минимизирует вариативность, связанную с составом

перфузата, и позволяет сосредоточиться на различиях именно между методами эксплантации.

Таким образом, представленные данные позволяют предположить, что методика эксплантации легких с использованием топического охлаждения обладает более выраженным протективным эффектом в условиях DCD-модели, чем методика с продолжающейся ИВЛ. Это согласуется с данными ряда клинических и экспериментальных исследований, указывающих на важность быстрого начала охлаждения и минимизации реперфузионного стресса как ключевых факторов успешной консервации легких от DCD-доноров [16, 17]. Ограничениями данной работы следует признать малую выборку животных и использование суррогатных моделей (кролики), что требует осторожности при экстраполяции данных на клиническую практику. Однако полученные результаты формируют основу для дальнейших исследований и оптимизации протоколов кондиционирования легких от доноров после циркуляторной смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная экспериментальная работа продемонстрировала состоятельность методик донорства легких после остановки кровообращения с проведением нормотермической перфузии легких с применением оригинального консервирующего и перфузионного раствора. Использование раствора на основе декстрана-40 позволило провести консервацию донорских легких без развития альвеолярного отека в подавляющем большинстве наблюдений и с удовлетворительными показателями газообменной функции трансплантата при проведении нормотермической перфузии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что методика эксплантации легких с топическим охлаждением создает условия для более эффективной консервации донорского органа, что характеризуется наиболее приемлемыми показателями оксигенации и метаболизма трансплантата во время перфузии.

Клиническое применение донорства легких после циркуляторной смерти, согласно данным опубликованных экспериментальных работ и клинических исследований, позволит увеличить количество донорских органов без значимых увеличений рисков первичной дисфункции трансплантата при сопоставимых показателях выживаемости реципиентов легких в отдаленные сроки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, Smith JM, Uccellini K, Lehman R et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant.* 2019 Feb; 19 Suppl 2: 404–484. doi: 10.1111/ajt.15279.
2. Cypel M, Sato M, Yildirim E, Karolak W, Chen F, Yeung J et al. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Aug; 28 (8): 753–758. doi: 10.1016/j.healun.2009.05.009.
3. Van Raemdonck D, Ceulemans LJ, Neyrinck A, Levey B, Snell GI. Donation After Circulatory Death in lung transplantation. *Thorac Surg Clin.* 2022 May; 32 (2): 153–165. doi: 10.1016/j.thorsurg.2021.11.002.
4. Inci I, Hillinger S, Schneiter D, Opitz I, Schuurmans M, Benden C, Weder W. Lung Transplantation with Controlled Donation after Circulatory Death Donors. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Dec 20; 24 (6): 296–302. doi: 10.5761/atcs.oa.18-00098.
5. Erasmus ME, Verschuuren EA, Nijkamp DM, Vermeyden JW, van der Bij W. Lung transplantation from nonheparinized category III non-heart-beating donors. A single-centre report. *Transplantation.* 2010 Feb 27; 89 (4): 452–457. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c46a74.
6. Cypel M, Levey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Oct; 34 (10): 1278–1282. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.015.
7. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011 Apr 14; 364 (15): 1431–1440. doi: 10.1056/NEJMoa1014597.
8. Spratt JR, Mattison LM, Iaizzo PA, Meyer C, Brown RZ, Iles T et al. Lung transplant after prolonged ex vivo lung perfusion: predictors of allograft function in swine. *Transpl Int.* 2018 Dec; 31 (12): 1405–1417. doi: 10.1111/tri.13315.
9. Gomez-de-Antonio D, Campo-Cañaverl JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Apr; 31 (4): 349–353. doi: 10.1016/j.healun.2011.12.007.
10. De Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, Garcia-Gallo C, Gámez P et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant.* 2007 May; 26 (5): 529–534. doi: 10.1016/j.healun.2007.01.028.
11. Rodríguez DA, Del Río F, Fuentes ME, Naranjo S, Moradiellos J, Gómez D et al. Trasplante de pulmón con donantes no controlados a corazón parado. Factores pronósticos dependientes del donante y evolución inmediata postrasplante [Lung transplantation with uncontrolled non-heart-beating donors. Donor prognostic factor and immediate evolution post transplant]. *Arch Bronconeumol.* 2011 Aug; 47 (8): 403–409. Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2011.04.009.

12. Palleschi A, Zanella A, Citerio G, Musso V, Rosso L, Tosi D et al. Lung Transplantation From Controlled and Uncontrolled Donation After Circulatory Death (DCD) Donors With Long Ischemic Times Managed by Simple Normothermic Ventilation and *Ex-Vivo* Lung Perfusion Assessment. *Transpl Int*. 2023 Feb 8; 36: 10690. doi: 10.3389/ti.2023.10690.
13. Valenza F, Citerio G, Palleschi A, Vargiolu A, Fakhr BS, Confalonieri A et al. Successful Transplantation of Lungs From an Uncontrolled Donor After Circulatory Death Preserved *In Situ* by Alveolar Recruitment Maneuvers and Assessed by *Ex Vivo* Lung Perfusion. *Am J Transplant*. 2016 Apr; 16 (4): 1312–1318. doi: 10.1111/ajt.13612.
14. Готье СВ, Пашков ИВ, Богданов ВК, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ, Можейко НП и др. *Ex vivo* перфузия донорских легких с использованием разработанного раствора с последующей ортотопической левосторонней трансплантацией легкого (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 158–166. Gautier SV, Pashkov IV, Bogdanov VK, Oleshkevich DO, Bondarenko DM, Mozheiko NP et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 158–166. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-158-166>.
15. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пашков ИВ, Олешкевич ДО, Филатов ИА, Богданов ВК и др. Нормотермическая *ex vivo* перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2): 94–101. Gautier SV, Tsurulnikova OM, Pashkov IV, Oleshkevich DO, Filatov IA, Bogdanov VK et al. Normothermic *ex vivo* perfusion of isolated lungs in an experiment using a russian-made perfusion system. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 94–101. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-94-101>.
16. Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, Bryner BS, Casalinova S, Shah A et al. Transplantation outcomes with donor hearts after circulatory death. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8; 388 (23): 2121–2131. doi: 10.1056/NEJMoa2212438.
17. Alzahrani A, Noda K, Chan EG, Ryan JP, Furukawa M, Sanchez PG. The length of the warm ischemic interval in lung donation after circulatory death does not impact post-transplantation outcomes. *JHLT Open*. 2025 Mar 11; 8: 100244. doi: 10.1016/j.jhlto.2025.100244.

Статья поступила в редакцию 3.08.2025 г.
The article was submitted to the journal on 3.08.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-183-195

ПАТТЕРНЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, А.Е. Костюнин, А.А. Хромов, А.Н. Стасев, Т.Н. Акентьева, М.П. Фокеева, О.Л. Барбараш, Т.В. Глушкова
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Цель: выявление ключевых паттернов кальцификации створчатого аппарата эксплантированных биопротезов клапанов сердца на основе кластерного анализа графических данных, полученных с применением компьютерной томографии. **Материалы и методы.** В исследование включены 11 ксеноперикардальных биопротезов «ЮниЛайн», планово эксплантированных в результате реоперации по причине дисфункции. С использованием компьютерной томографии образцов были получены DICOM-изображения с последующим построением проекции максимальной интенсивности и сегментацией каждого биопротеза на отдельные створки ($n = 33$). Изображения предварительно обрабатывали методами бинарного порогового преобразования для выделения областей кальцификации или некальцинированного биологического материала. Кластерный анализ выполнен с использованием различных алгоритмов: модель гауссовой смеси (Gaussian mixture models); упорядочение точек для обнаружения кластерной структуры (OPTICS); метод k -средних; агломеративный метод (иерархическая кластеризация); спектральная кластеризация. В качестве алгоритма сравнения использован базовый метод на основе количественной оценки пикселей, соответствующих областям кальцификации. Эффективность методов оценена с использованием коэффициента силуэта. Наличие кальция в створках, а также корректность бинарного порогового преобразования дополнительно подтверждали гистологическим методом путем окрашивания криосрезов створок ализариновым красным С. **Результаты.** Предобработка данных на основе бинаризации позволила получить максимальный коэффициент силуэта 0,55. Среди алгоритмов кластеризации наибольший коэффициент силуэта был получен с использованием агломеративного метода (0,55) и k -средних (0,54), однако был отмечен выраженный дисбаланс данных в распределении кластеров (до 85% в одном кластере), что снижает практическую значимость данного подхода. Наилучший сбалансированный результат был достигнут методами спектральной кластеризации – коэффициент силуэта, равный 0,45, и базового подхода – 0,44. Оба алгоритма выделили три ключевых паттерна кальцификации створок биопротезов: некальцинированные створки, частичная кальцификация, тотальная кальцификация. **Заключение.** Исследование выявило три ключевых паттерна кальцификации створок биопротезов клапанов сердца: отсутствие кальция, частичная и тотальная кальцификация. Наилучшие результаты продемонстрировали спектральная кластеризация и базовый метод, тогда как другие алгоритмы показали выраженный дисбаланс кластеров. Анализ тепловых карт показал, что при частичной кальцификации минерализация начинается в зоне комиссур и в зоне купола створок, приближенной к свободному краю, затем, при тотальной – распространяется на всю площадь купола и основание створок.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, дисфункция протезов клапанов сердца, структурная дегенерация клапана, кальцификация, кластерный анализ.

Для корреспонденции: Овчаренко Евгений Андреевич. Адрес: 650002, Кемерово, бульвар Академика Л.С. Барбараша, д. 6. Тел. (3842) 34-53-77. E-mail: ovchea@kemcardio.ru

Corresponding author: Evgeny Ovcharenko. Address: 6, Akademika Leonida Barbarasha bul'var, Kemerovo, 650002, Russian Federation.

Phone: (3842) 34-53-77. E-mail: ovchea@kemcardio.ru

IMAGE-BASED CLUSTERING ANALYSIS OF CALCIFICATION PATTERNS IN BIOPROSTHETIC HEART VALVES

E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, A.E. Kostyunin, A.A. Khromov, A.N. Stasev, T.N. Akentyeva, M.P. Fokeeva, O.L. Barbarash, T.V. Glushkova

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

Objective: to identify key patterns of calcification in explanted bioprosthetic heart valves (BHVs) using cluster analysis of computed tomography-derived graphical data. **Materials and methods.** The study included 11 UniLine BHVs that were routinely explanted during reoperations for structural valve dysfunction. Computed tomography was used to obtain DICOM images of each sample, followed by generation of maximum intensity projections and segmentation of the valves into individual leaflets ($n = 33$). The images were pre-processed using binary thresholding to differentiate calcified regions from non-calcified biological tissue. Cluster analysis was performed using various algorithms: Gaussian mixture models, Ordering Points To Identify the Clustering Structure (OPTICS), k-means clustering, agglomerative (hierarchical) clustering, and spectral clustering. A basic quantitative method assessing the proportion of pixels corresponding to calcified areas was used for comparison. The performance of clustering algorithms was evaluated using the silhouette score. The presence of calcium deposits in the valves and the accuracy of binary thresholding were further verified histologically by alizarin red S staining of valve cryosections. **Results.** Data preprocessing based on image binarization yielded a maximum silhouette score of 0.55. Among the clustering algorithms, the highest silhouette scores were achieved with the agglomerative (0.55) and k-means (0.54) methods; however, both demonstrated substantial data imbalance, with up to 85% of samples grouped within a single cluster, limiting their practical applicability. The most balanced clustering was achieved using spectral clustering (silhouette score 0.45) and the basic quantitative approach (0.44). Both methods identified three distinct patterns of bioprosthetic valve leaflet calcification: (1) non-calcified leaflets, (2) partial calcification, and (3) total calcification. **Conclusion.** Three key calcification patterns were identified in explanted BHVs – absence of calcium, partial calcification, and total calcification. Spectral clustering and the basic quantitative method demonstrated the most balanced results, while other algorithms showed pronounced cluster imbalance. Heat map analysis revealed that in partial calcification, mineral deposition typically begins in the commissural and dome regions of the leaflets, near the free edge, and in total calcification, extends across the entire dome and leaflet base.

Keywords: bioprosthetic heart valves; prosthetic valve dysfunction; structural valve degeneration; calcification; cluster analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Использование биологических протезов клапанов сердца (биопротезов) стало значительным достижением в лечении клапанных пороков. За счет физиологичной гемодинамики и отсутствия необходимости в длительной антикоагулянтной терапии такой тип протезов получил широкое распространение в клинической практике. По данным за 2022 год, в Российской Федерации имплантировано хирургическим способом 2526 биопротезов [1], транскатетерным – 1633 [2]. Однако долговечность этих устройств ограничена из-за структурной дегенерации створчатого аппарата, которая приводит к их гидродинамической несостоятельности. Литературные данные демонстрируют, что в период 10–15 лет до половины биопротезов на основе ксеноперикардального материала подвержены дисфункции [3]. Такие состояния требуют повторных вмешательств по репротезированию, которые сопряжены с более высоким, по сравнению с первичными, риском развития тяжелых осложнений и смерти пациента [4–6].

Более чем в половине случаев причиной дисфункции биопротезов клапанов сердца становится кальцификация створчатого аппарата [7]. Отложение кальция в створках приводит к повышению их жесткости, что сопровождается развитием характерных клинических проявлений, включающих высокий транспротезный градиент и высокую скорость потока, а также недостаточную площадь открытия клапана [8, 9]. Минерализация биопротезов является многофакторным процессом, реализация которого обусловлена синергией ряда механизмов, связанных как с пассивным осаждением кальция на остаточных клетках донора, химически сшитом коллагене и разрушенных эластических волокнах, так и биоминерализацией материала при участии апоптирующих иммунных клеток и циркулирующих факторов реципиента [10]. Следует отметить, что циклические нагрузки способствуют ускорению кальцификации створчатого аппарата за счет формирования уязвимых к минерализации участков при усталостном разрушении коллагеновых волокон [11].

Современные исследователи активно изучают причины и биомеханические последствия кальцификации биопротезов для разработки подходов к преодолению данной проблемы, и как следствие, увеличению срока их функционирования. Одним из методов, позволяющих уточнить закономерности процесса кальцификации биопротезов, является анализ характерных зон и паттернов минерализации в створках. Такое исследование может выявить характерные участки наибольшей уязвимости биопротезов, глубокую связь с механическими факторами и потенциальные направления их конструктивной оптимизации. Существующие исследования рассматривают два противоположных результата такого анализа: наличие специфических паттернов и хаотичное, строго не классифицируемое расположение. В пользу первого подхода свидетельствуют работы, связывающие локализацию кальцификации и зон с высоким гемодинамическим и механическим напряжением створчатого аппарата [12–15] или определяющие паттерны кальцификации для нативных створок. Такой подход с некоторыми оговорками можно применить и для биопротезов [16, 17]. Альтернативное мнение высказывают исследователи, которые не определяют точных паттернов, акцентируют внимание только на объеме кальцификатов и степени кальцификации, но не описывают принципы их расположения [18, 19]. Оба подхода состоятельны и имеют под собой доказательную базу в виде качественно-количественного анализа, поэтому строго определить единую концепцию сложно.

Настоящее исследование призвано дополнить представление о наличии характерных паттернов локализации кальциевых депозитов на основе анализа различными методами кластеризации данных компьютерной томографии эксплантационных биопротезов клапанов сердца, обработанных диглицидиловым эфиром этиленгликоля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные и их подготовка

Основой для исследования стали DICOM-изображения эксплантационных биопротезов, полученные методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на установке LightSpeed™ VCT 64 (General Electric, США). Все образцы помещали на предметный столик и сканировали со следующими параметрами: напряжение трубки – 120 кВ, ток – 160 мА, время оборота – 0,9 с, время сканирования – 6,8 с, скорость сканирования – 39,37 мм/об. Реконструкцию данных производили с толщиной среза 0,625 мм, изображения формировали с использованием стандартного ядра.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, от которых получены эксплантационные биопротезы

Clinical characteristics of patients from whom explanted bioprosthetic heart valves were obtained

Параметр	Значение
Возраст на момент репротезирования, медиана [I квартиль; II квартиль], лет	57 [44,75; 65,75]
Пол	
Мужской	6 (55%)
Женский	5 (45%)
Причина повторного протезирования	
Структурная дегенерация клапана	6 (55%)
Протезный эндокардит	5 (45%)
Сопутствующие заболевания	
Гипертоническая болезнь	3 (27%)
Дислипидемия	2 (18%)
Сахарный диабет	1 (9%)
Хроническая болезнь почек	7 (64%)
Срок функционирования протеза, медиана [I квартиль; II квартиль], лет	2,75 [0,79; 5,90]

Всего проанализировано 11 ксеноперикардальных атриовентрикулярных биопротезов «ЮниЛайн», которые были планомерно подвергнуты замене – репротезированию в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в течение 2015–2024 годов. Краткая клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Полученные DICOM-изображения представляли в виде проекций максимальной интенсивности с видом сверху – MIP (Maximum intensity projection). После этого вручную каждое изображение протеза разделяли на три створки и ориентировали их в единую позицию так, чтобы получить наложение всех створок от всех 11 образцов (рис. 1).

Полученный таким образом набор данных – 33 отдельные створки в виде отдельных изображений – подвергали кластерному анализу, исследуя набор стратегий подготовки данных и отдельные алгоритмы кластеризации.

Стратегии предварительной обработки данных

Среди стратегий предварительной обработки данных выбраны следующие.

1. **Исходные данные.** Обработка исходных DICOM без введения какой-либо модификации.
2. **Бинаризация изображения по порогу кальция** (только кальцинированный биоматериал). Применяли бинарное пороговое преобразование, при котором пиксели с интенсивностью в диапазоне (193, 255) преобразовывали в значение 255, а все

остальные – в 0. Такая стратегия позволяла четко выделить участки, соответствующие кальцификации, что имеет клиническое значение при оценке состояния биопротезов.

3. **Комбинированный вариант** (кальцинированный и некальцинированный биоматериал). В данном подходе производили дифференциацию пикселей более детальным способом. Пиксели с интенсивностью от 193 до 255 устанавливали значение 255 (аналогично с п. 2 – индикация кальция). Пиксели с интенсивностью от 1 до 192 приводились к значению 124 (отражение некальцинированной биологической ткани). Такой метод позволял одновременно выделять кальцифицированные и мягкотканые области, что способствовало более детальному анализу полученных изображений.

Алгоритмы кластеризации

Базовый метод. Данный метод разделения использовали в качестве метода сравнения. В данном случае кластеризация была выполнена искусственно по уровню кальция. Все изображения бинаризовали по порогу (193/255), вычисляли количество белых пикселей, т. е. соответствующих минерализации створок, определяли медиану и квантили данной характеристики. На основании такого анализа выделяли три кластера: низкая кальцификация – для изображения с количеством кальция меньше медианного; средняя – для III квантиля (50–74% выборки); высокая кальцификация – для IV квантиля (75–100%).

Среди алгоритмов кластеризации выбраны следующие.

1. **Модель гауссовой смеси (Gaussian mixture models).** Была выбрана благодаря ее способности моделировать данные через вероятностные распределения, что позволяет оценивать внутрикластерную дисперсию. Данный подход является эффективным для работы с неоднородными наборами изображений, особенно в случаях перекрывающихся кластеров или кластеров с неравномерной плотностью [20].
2. **Упорядочение точек для обнаружения кластерной структуры (OPTICS).** Алгоритм был выбран для выявления кластеров произвольной формы в условиях изменяющейся плотности данных. Данный алгоритм обеспечивает устойчивость к кластеризации в условиях фрагментированных или аномальных структур, характерных для медицинских изображений с артефактами или низким отношением сигнал/шум [21].
3. **Метод k-средних.** Алгоритм был выбран ввиду вычислительной эффективности и масштабируемости, что особенно важно для сегментации изображений. Несмотря на предположение о сферической форме кластеров, простота реализации и подтвержденная эффективность в задачах обработки изображений обосновали его включение в исследование [20].
4. **Агломеративный метод.** Иерархический подход агломеративной кластеризации направлен на выявление вложенной структуры в данных, что

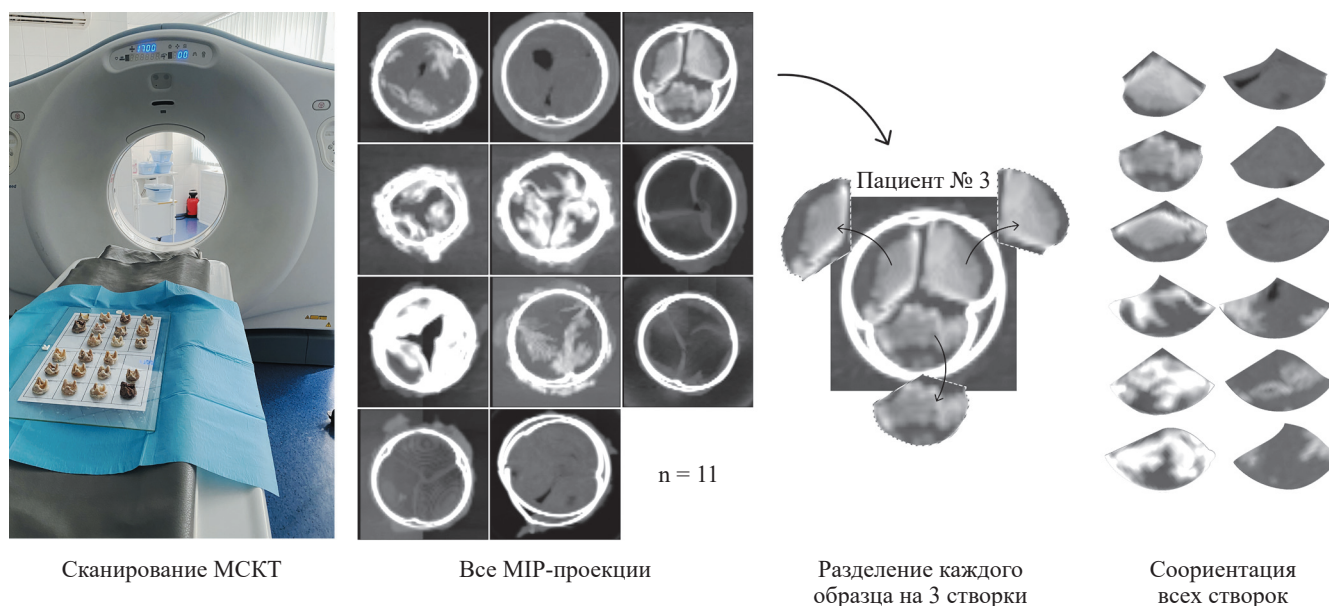


Рис. 1. Дизайн получения входных данных для алгоритма сегментации. Представлена укрупненная последовательность от сканирования биопротезов до получения изображения отдельных створок, используемых для кластеризации

Fig. 1. Workflow for obtaining input data for the segmentation algorithm. An enlarged sequence is presented, from CT scanning of the explanted bioprosthetic heart valves to obtaining images of individual valves used for clustering

способствует более тонкому анализу изображений с различными масштабами паттернов [22].

5. **Спектральная кластеризация.** Данный алгоритм был применен для идентификации кластеров в случаях, когда распределения данных имели сложную, не обязательно сферическую форму. Его эффективность в разбиении нелинейно разделимых кластеров была подтверждена в ряде исследований [22].

Анализируемые показатели

В рамках исследования оценивали различные количественные и качественные показатели работы алгоритмов кластеризации.

1. **Коэффициент силуэта (Silhouette Score).** Метрика, рассчитываемая в диапазоне от -1 до $+1$, использовалась для оценки компактности кластеров и степени их разделимости. Значения, близкие к 1 , свидетельствовали о высокой внутренней связности кластеров и минимальном перекрытии между ними, тогда как отрицательные значения указывали на некорректное разбиение данных [23].
2. **Группировка изображений по кластерам с отображением имен.** Изображения внутри каждого кластера были систематизированы в виде матрицы с добавлением текстовых меток. Данный подход обеспечивал визуальную оценку семантической согласованности кластеров, выявление аномалий и анализ распределения объектов внутри групп.
3. **Визуализация метода главных компонент (PCA).** Метод был использован для линейного снижения размерности с целью визуализации данных в двумерном пространстве для последующей оценки дисперсии данных и разделимости кластеров.
4. **Визуализация стохастического вложения соседей с t -распределением (t-SNE).** Нелинейное снижение размерности [24] использовали для визуализации кластеров сложной формы с сохранением локальных взаимосвязей между точками. Результаты сравнивали с PCA для проверки устойчивости выявленных структур.
5. **Проекция максимальной интенсивности (MIP).** Для анализа пространственного распределения кальцификатов все срезы (створки) объединялись в единую 2D-проекцию путем выбора максимальных значений интенсивности пикселей вдоль оси Z .
6. **Тепловая карта относительного кумулятивного распределения кальция.** На основе нормировки интенсивности пикселей (диапазон $[0; 1]$) строилось агрегированное распределение областей кальцификации для всей выборки и отдельных

кластеров. Метод визуализировал вероятностные различия в плотности и пространственной организации кальцификатов между группами.

Техническую реализацию предварительной обработки данных, непосредственно кластерного анализа и представления данных осуществляли в среде программирования Python 3.11, используя библиотеки OpenCV, NumPy, Pandas, Scikit-learn. Программный код доступен по ссылке: https://github.com/Eugene-Ovcharenko/BHV_leaflet_images_clustering.git.

Визуализация кальция гистологическим методом

Валидация результатов исследования выполнена гистологическим методом. После проведения сканирования МСКТ створки биопротезов отделяли от каркаса для приготовления гистологических срезов. С этой целью фрагменты биоматериала фиксировали в среде для быстрого замораживания тканей Neg-50 (6502, Thermo Fisher Scientific, США) и выполняли серийную криотомную резку с помощью микротом-криостата HM525 (Thermo Fisher Scientific, США). Готовые срезы толщиной 5 мкм размещали на предметные стекла.

Для визуализации кальциевых депозитов срезы окрашивали ализариновым красным C (ab142980, Abcam) в соответствии с протоколом производителя. Анализ окрашенных срезов производили методом световой микроскопии на автоматизированном лабораторном биологическом микроскопе MT5300L (Meiji Techno), обработку изображений выполняли в программе QuPath 0.4.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в настоящем исследовании были получены результаты 325 вариантов кластеризации МСКТ-данных створок, которые сочетают различные стратегии предобработки изображений, алгоритмы кластеризации, варьируемое число кластеров (от 2 до 5) и гиперпараметры самих алгоритмов. Учитывая комплексный поисковый характер исследования, его результаты оценивали последовательно: 1) стратегии предварительной обработки данных, 2) алгоритмы кластеризации и 3) отдельные наиболее производительные их сочетания.

Стратегии предварительной обработки данных

Все варианты предварительной обработки продемонстрировали существенное влияние на исследуемые графические данные (рис. 2, а). Так, бинаризация изображения по порогу кальция на основе визуализации метода главных компонент (рис. 2, б) позволила визуализировать некоторые разделенные

области, которые в дальнейшем могут быть выделены в отдельные группы, при этом большинство точек наложились друг на друга, так как в результате бинаризации большинство изображений оказались пустыми. Комбинированный вариант, состоящий из сочетания бинаризованных данных по порогу кальция и порогу биоматериала, имел также лучшую визуализацию и по стохастическому вложению соседей с *t*-распределением (рис. 2, в).

Важно отметить, что исследование створок биопротезов гистологическим методом подтвердило состоятельность результатов бинаризации изображений, поскольку расположение макрокальцификатов на срезах совпадало с паттернами минерализации, полученными при обработке МСКТ-снимков (рис. 3).

Количественный анализ результатов кластеризации с применением трех стратегий продемонстрировал, что только один вариант – бинаризация изображения по порогу кальция – достигает удов-

летворительных значений коэффициента силуэта (табл. 2). Такая методика позволила добиться показателя 0,55 по данной метрике, что можно считать высоким результатом с учетом диапазона показателя от -1 до +1.

Алгоритмы кластеризации

Анализ результатов продемонстрировал существенную разницу в качестве кластеризации в зависимости от выбора алгоритма (табл. 3). Так, было показано, что алгоритм OPTICS в данном случае оказался неэффективным, демонстрируя чрезвычайно низкую количественную оценку – около нуля. Другие алгоритмы оказались более успешными и в лучших случаях достигли 0,54–0,55 по коэффициенту силуэта, однако стоит оговориться, что в большинстве случаев распределение данных по кластерам оказалось чрезвычайно несбалансированным. Так, для алгоритмов с высокими показателями коэффициента

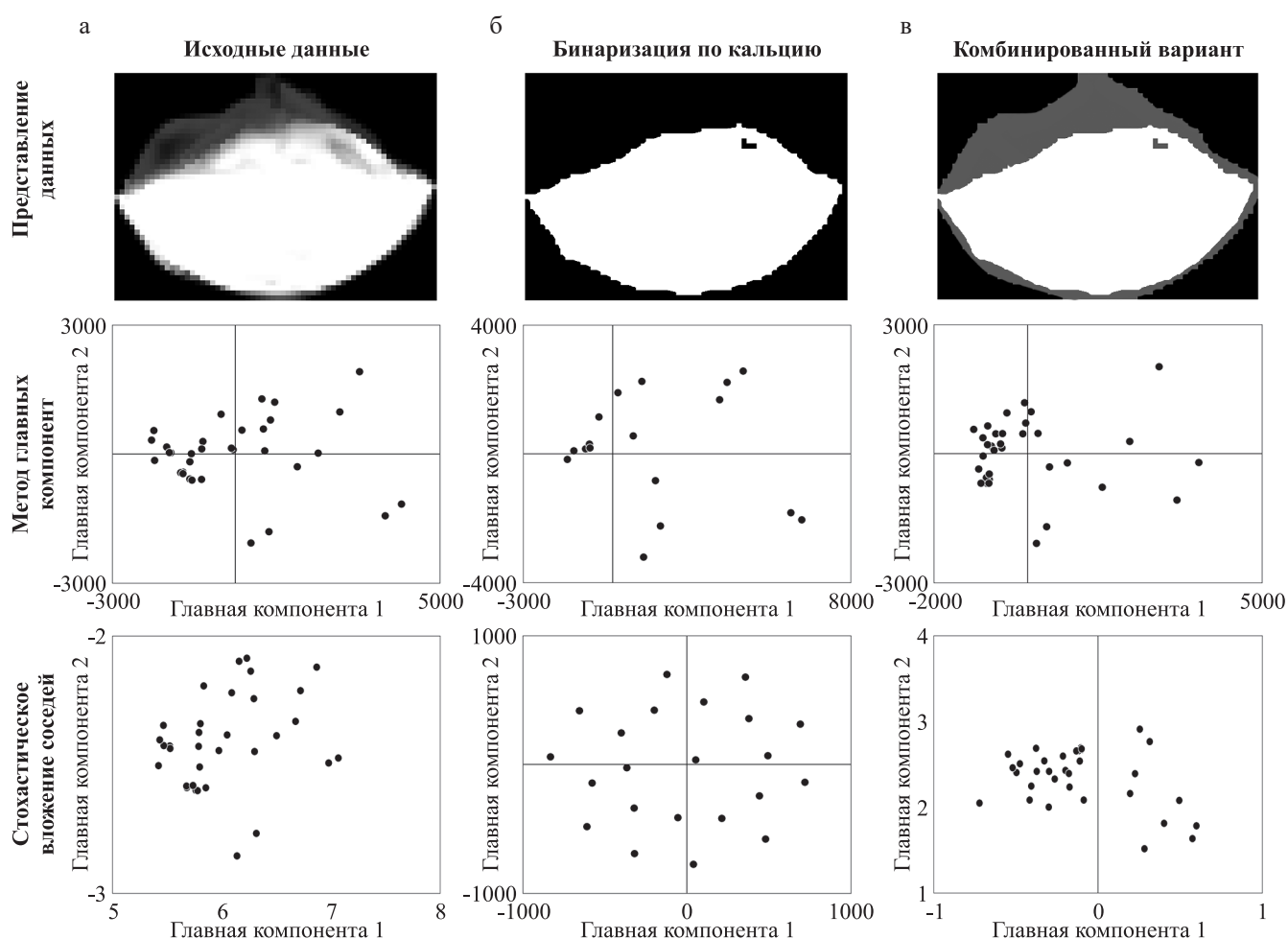


Рис. 2. Представление разных стратегий предварительной обработки данных: проекции максимальной интенсивности (MIP), визуализация метода главных компонент (PCA), визуализация стохастического вложения соседей с *t*-распределением (t-SNE)

Fig. 2. Visualization of different data preprocessing strategies. Shown are examples of maximum intensity projection (MIP), principal component analysis (PCA) visualization, and *t*-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE) visualization applied to images of bioprosthetic valve leaflets

силуэта существовал явно доминирующий класс (I) и два минорных класса (II и III), к которым отнесено только 3–18% выборки. Такой выраженный дисбаланс существенно не позволяет утверждать, что существуют различные паттерны кальцификации.

Среди всех представленных результатов выделяются два – «№ 0346, базовый» и «№ 0159, спектральный» (табл. 3). Оба варианта продемонстрировали умеренную характеристику коэффициента силуэта, равную 0,44 и 0,45 соответственно, при относительной сбалансированности классов. Примечательно,

что в данных случаях наблюдали наличие одного основного класса, в который входило 52 и 64% изображений соответственно, в то время как классы II и III содержали 15–24% створок. Тем не менее в целом данные результаты свидетельствовали о наличии четко выраженных классов кальцификации.

Результаты работы отмеченных алгоритмов (№ 0346 и № 0159) можно представить графически в виде разделения исходного набора данных на отдельные классы с паттернами кальцификации (рис. 4). Из качественного анализа видно, что в целом оба

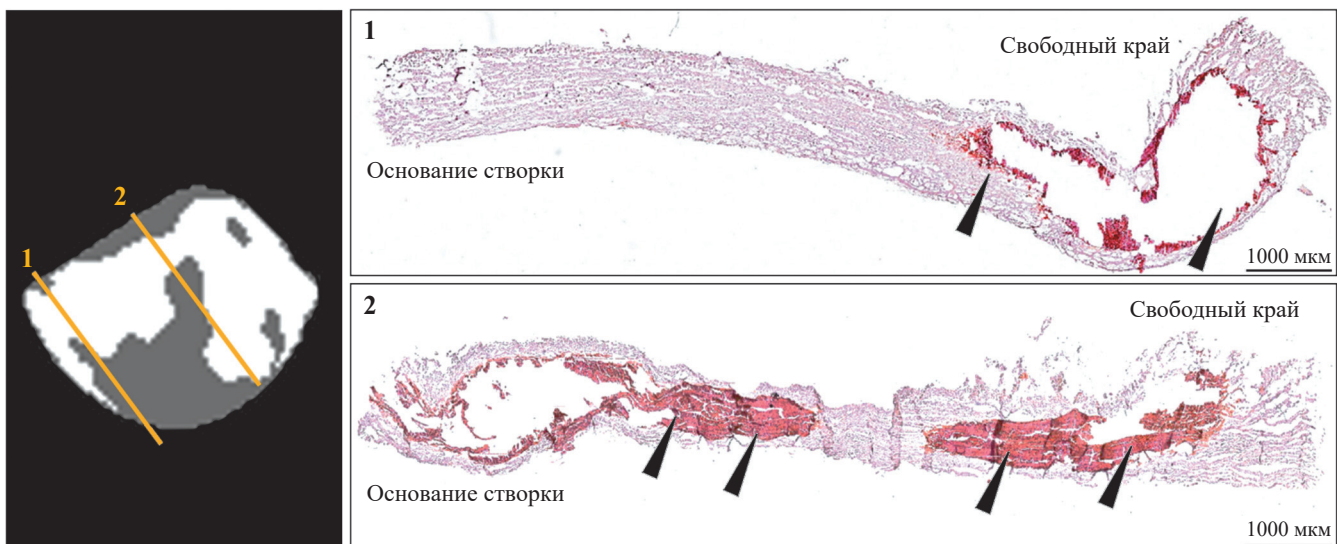


Рис. 3. Сопоставление бинаризованного изображения створки и результатов окрашивания полученных из нее гистологических срезов. Стрелки указывают на кальциевые депозиты (окрашивание ализариновым красным С)

Fig. 3. Comparison between the binarized image of the valve and the corresponding histological section stained with alizarin red S. Arrows indicate areas of calcium deposition

Таблица 2

Количественные характеристики работы алгоритмов кластеризации, группированные по стратегии предварительной подготовки данных

Quantitative characteristics of clustering algorithms, grouped by data preprocessing strategy

№	Стратегия	Количество кластеров	Коэффициент силуэта	Размер кластера I, %	Размер кластера II, %	Размер кластера III, %
0043	Исходные данные	3	0,37	91	6	3
0042	Исходные данные	3	0,33	12	82	6
0041	Исходные данные	3	0,30	58	30	6
0159	Бинаризация	3	0,55	9	85	6
0346	Бинаризация	3	0,55	9	85	6
0166	Бинаризация	4	0,54	85	6	6
0274	Комбинированный	3	0,08	21	58	21
0273	Комбинированный	3	0,07	21	33	45
0271	Комбинированный	3	0,07	21	24	55

Примечание. Для наглядности в таблицу включены только по три варианта стратегий предварительной обработки данных, имеющих наилучший коэффициент силуэта. Все остальные варианты продемонстрировали значительно худшие результаты.

Note. For clarity, the table includes only the three preliminary data preprocessing strategies that achieved the best silhouette scores. All other configurations demonstrated significantly lower performance.

подхода – № 0346, базовый и № 0159, спектральный – выделяют три ключевых разнородных класса: отсутствие кальция в створке, частичную и тотальную кальцификацию. Стоит отметить, что спектральный метод 5 изображений с частичной кальцификацией выделяет в кластер I (отсутствие кальция), что тоже искажает результат.

Следующим шагом исследования стало объединение отдельных изображений каждого кластера в паттерны: отсутствие кальция в створке, частичная и тотальная кальцификация (рис. 5).

Тепловые карты кластеров, сформированные по двум алгоритмам (базовому и спектральному), продемонстрировали распределение вероятности минерализации зон створчатого аппарата биопротезов клапанов сердца. В целом полученные разными методами паттерны были схожи, однако спектральный метод выделял в кластер I некоторые створки с малой кальцификацией, что и определило качественное различия в тепловых картах с краю, в то время как для кластера III (тотальная) – в центре купола створки. Представленные в виде диаграммы данные метода главных компонент в некоторой степени объясняют этот эффект: спектральный алгоритм присвоил кластер I (отсутствие кальцификации) изображениям, которые очень близки к кластеру II (рис. 6).

Важно отметить, что анализ тепловых карт демонстрирует различие между кластерами не только по объему кальцификации, но и по расположению: на рис. 5 видно, что основная доля областей кальция для кластера II (частичная) располагается в зоне комиссур и куполе створки ближе к свободному краю.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кальцификация створок биопротезов – многофакторный процесс, в основе которого лежит комплекс изменений материала [10]. Коллективы исследователей активно изучают нативные клапаны сердца [25] и их биопротезы [12–14], пытаясь установить клинические и метаболические предикторы данного состояния [26, 27]. Важным методом для определения причин и особенностей развития кальцификации биопротезов является изучение особенностей расположения минеральных образований в створчатом аппарате.

Литературные источники демонстрируют, что разные авторы склоняются к двум противоположным выводам при интерпретации имеющихся данных: наличию явной закономерности в локализации кальциевых депозитов или их хаотичному распределению [12–15, 28, 29]. С одной стороны, попытки связать локализацию кальция и областей интенсивного физического воздействия приводят к выявлению четких

Таблица 3

Количественные характеристики работы алгоритмов кластеризации Quantitative characteristics of clustering algorithms

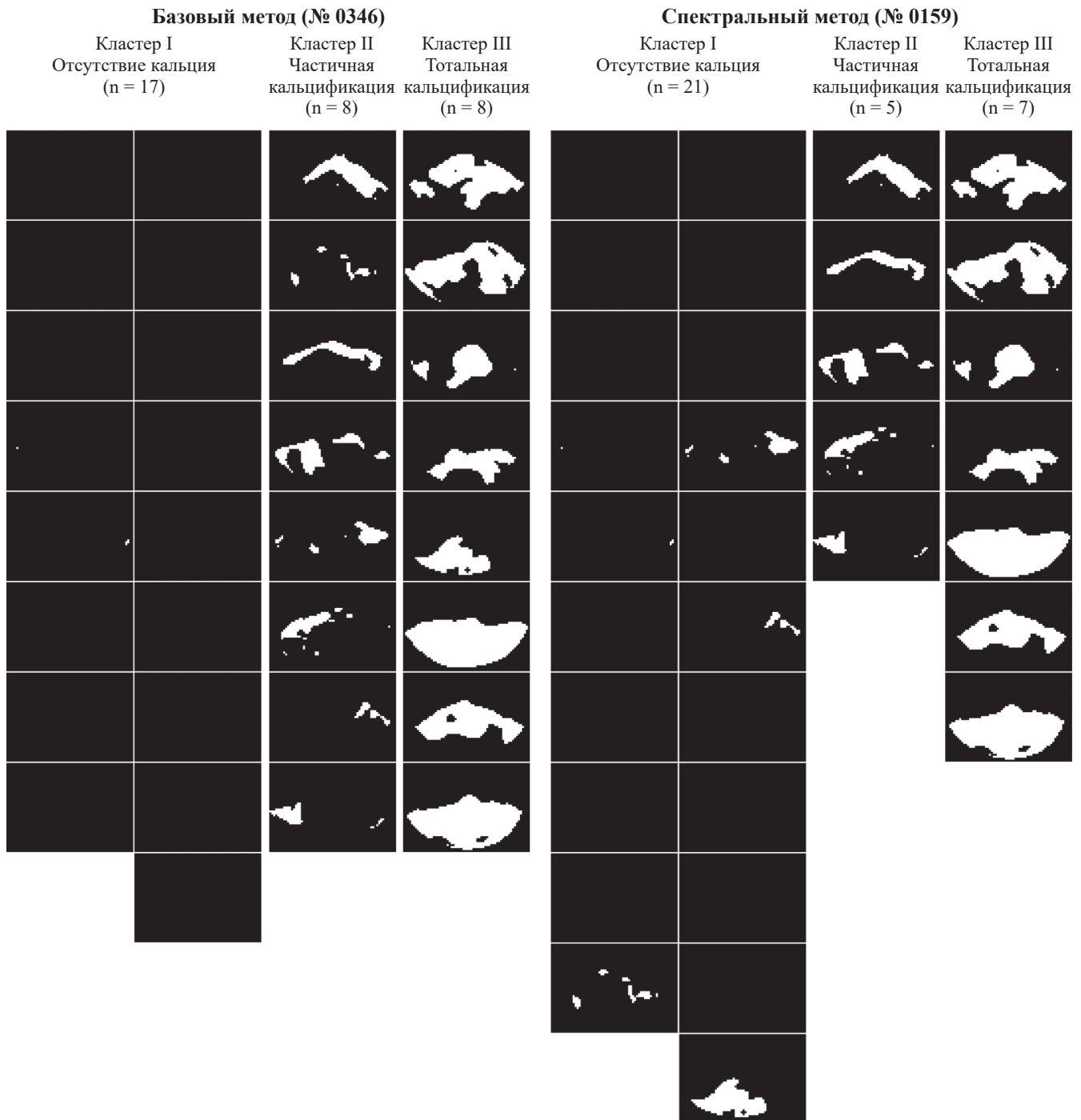
№	Алгоритм кластеризации	Количество кластеров	Коэффициент силуэта	Размер кластера I, %	Размер кластера II, %	Размер кластера III, %
0346	Базовый	3	0,44	52	24	24
0138	Гауссова смесь	3	0,50	76	18	6
0136	Гауссова смесь	3	0,50	79	15	6
0137	Гауссова смесь	3	0,50	79	15	6
0113	OPTICS	3	0,04	24	18	58
0114	OPTICS	2	-0,01	24	76	–
0343	OPTICS	3	-0,08	12	18	70
0120	k-средних	3	0,54	82	6	12
0121	k-средних	3	0,54	82	6	12
0122	k-средних	3	0,54	82	6	12
0198	Агломеративный	3	0,55	85	9	6
0199	Агломеративный	3	0,55	85	9	6
0201	Агломеративный	3	0,53	91	3	6
0159	Спектральный	3	0,45	64	15	21
0162	Спектральный	3	0,28	27	55	18
0163	Спектральный	3	0,28	27	55	18

Примечание. Для наглядности в таблицу включены только по три варианта алгоритмов кластеризации, имеющих наилучший коэффициент силуэта. Все остальные варианты продемонстрировали значительно худшие результаты. Серым цветом отмечены минорные классы (с малым размером).

Note. For clarity, the table includes only the three clustering algorithms that achieved the best silhouette scores. All other algorithms demonstrated significantly lower performance. Minor classes (small cluster sizes) are highlighted in gray.

паттернов [12–15]. Наибольшие механические или сдвиговые напряжения в материале расположены преимущественно в куполе створки и комиссуральной зоне, т. е. имеют четкую локализацию. Поэтому исследователи, обнаруживающие кальцификацию именно в данных областях, делают вывод о взаимосвязи напряжения и минерализации. С другой сторо-

ны, ряд исследователей ассоциирует кальцификацию биопротезов с пропитыванием створок молекулярными компонентами крови и развитием иммунного ответа на ксеноткань [28, 29]. В такой парадигме весь объем биоматериала является потенциальной целью для кальцификации, и выделить единый характерный паттерн нельзя [18, 19]. Наше предыдущее пилот-



ное исследование [30] и настоящее исследование в большей степени подтверждают первую идею – со- локализации областей минерализации и нагрузки на створку. Однако в данном случае мы детализируем выраженность и распределение кальция для разных степеней минерализации – удалось определить области, наиболее часто измененные патологически при частичной и тотальной кальцинации.

Для кластера II (частичная кальцификация) наиболее распространенной зоной минерализации являются участки в зоне комиссур и куполе створки ближе к свободному краю, для кластера III (тотальная кальцификация) такая область определена в центре

купола (рис. 5). Это позволяет предположить, что именно процесс кальцификации развивается поэтапно, с первичным вовлечением в него комиссур и материала по линии кооптации, и с последующим переходом на площадь створки в области купола. Однако полученные результаты не позволяют сделать такой вывод, ввиду того что данная гипотеза требует дальнейшей проработки.

Отдельно стоит отметить схожий паттерн кальцификации как для биопротезов иностранного (анализ литературы), так и отечественного (настоящее исследование) производства с разными способами консервации биоматериала. Исследование

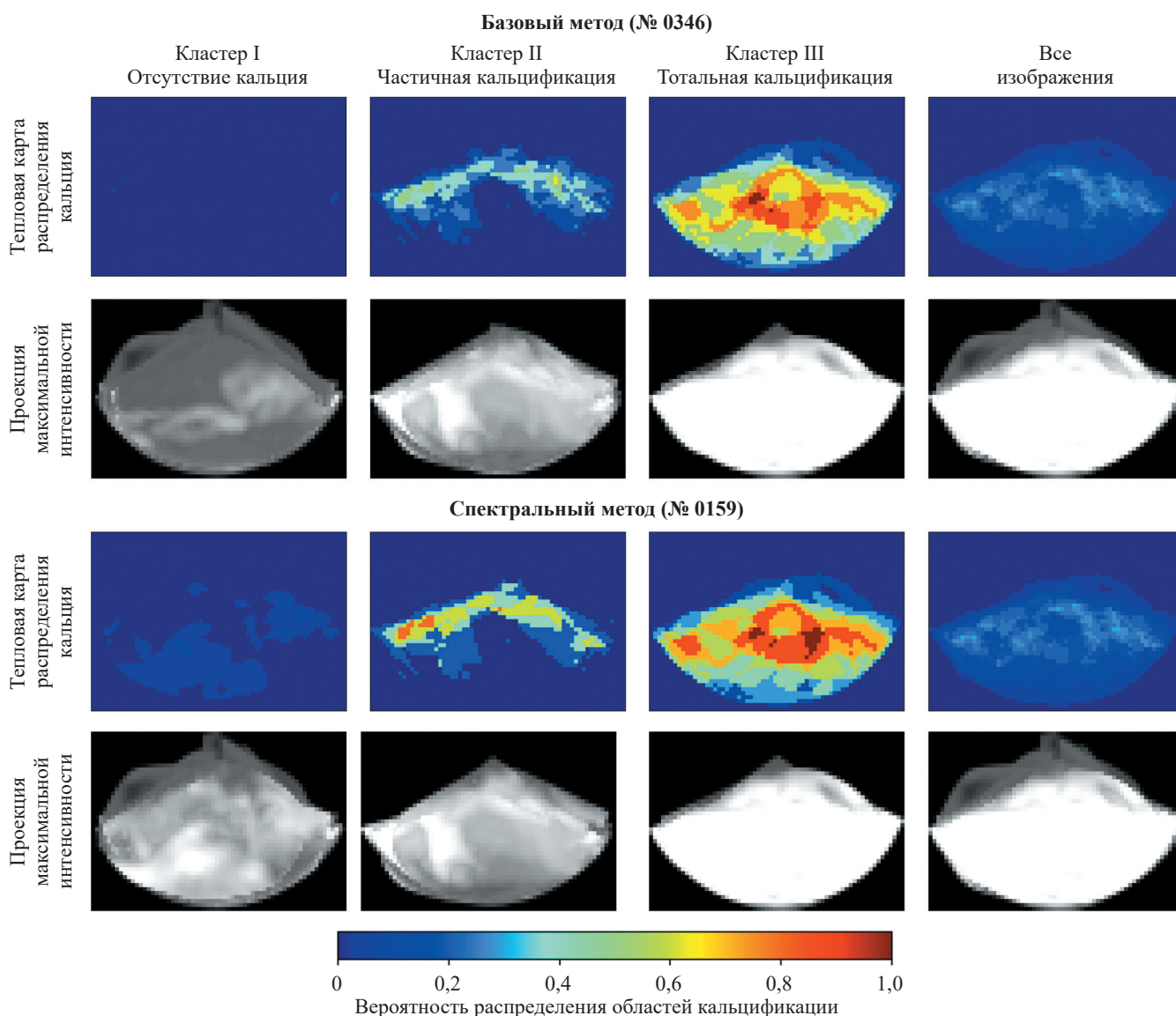


Рис. 5. Итоговое изображение полученных кластеров кальцификации как результат работы двух наиболее перспективных подходов на основе базового метода и спектрального алгоритма кластеризации. Данные представлены как тепловая карта относительного кумулятивного распределения кальция и как наложение всех исходных МСКТ-изображений

Fig. 5. Final image of calcification clusters obtained using the two most effective approaches – the basic method and the spectral clustering algorithm. The data are presented as a heat map of the relative cumulative distribution of calcium and as an overlay of all the original MSCT images

Е. Tsolaki et al. (2023) створок биопротеза Perimount Magna Ease ($n = 14$), стабилизированного глутаровым альдегидом, выделяет купол створки как наиболее подверженный кальцификации по итогам анализа [12]. В настоящем исследовании анализу были подвергнуты протезы отечественного производства с другим типом консервации (диглицидиловым эфиром этиленгликоля), материал которых в целом демонстрирует аналогичные паттерны кальцификации с вовлечением купола створки. Такое соответствие может быть также объяснено основным вкладом напряжения как фактора, провоцирующего или ускоряющего кальцификацию, так как основное влияние напряжения приходится на купол створки [12].

Наконец, стоит кратко упомянуть и прикладной аспект настоящего исследования. С этой точки зрения выявленные паттерны кальцификации позволяют определить зоны наибольшей уязвимости биопротезов и потенциальные направления их конструктивной оптимизации. Например, преимущественная локализация кальцинатов в определенных участках створок может быть учтена при разработке новых материалов или при изменении геометрии клапана для снижения механического напряжения – важного фактора развития дисфункции протеза [10–15].

С позиции анализа технической составляющей работы – эффективности и преимуществ отдельных алгоритмов кластеризации – отметим, что методы предобработки данных оказали значительное влияние на качество группировки. Наиболее эффективным подходом оказался метод бинаризации изображе-

ния по порогу кальция, который позволил добиться наибольших значений коэффициента силуэта (0,55), что свидетельствует о четкой структурной дифференциации образцов. Комбинированный подход, сглаживающий яркостный диапазон, и сохранение исходных изображений без бинаризации оказались менее эффективными для кластеризации изображений. Таким образом, бинарное разделение пикселей на кальцифицированные и некальцифицированные области улучшает качество группировки и выявления закономерностей формирования патологических изменений. Такой результат вполне ожидаем, так как сканирование протезов МСКТ-методом ориентировано прежде всего на визуализацию именно областей кальция, а следовательно, он и служит основным признаком для кластеризации: чем более выражены данные области, тем проще кластеризовать изображения.

Сравнение самих алгоритмов кластеризации выявило, что наиболее сбалансированные результаты получены с применением спектрального алгоритма и базового метода. Оба подхода обеспечили удовлетворительную группировку створок биопротезов на три четко выраженных класса: без кальцификации, с частичной и тотальной кальцификацией. В отличие от них модель гауссовой смеси, k -средних и агломеративная кластеризация показали высокие значения коэффициента силуэта, однако продемонстрировали выраженный дисбаланс распределения выборки между кластерами, что затрудняет интерпретацию результатов.

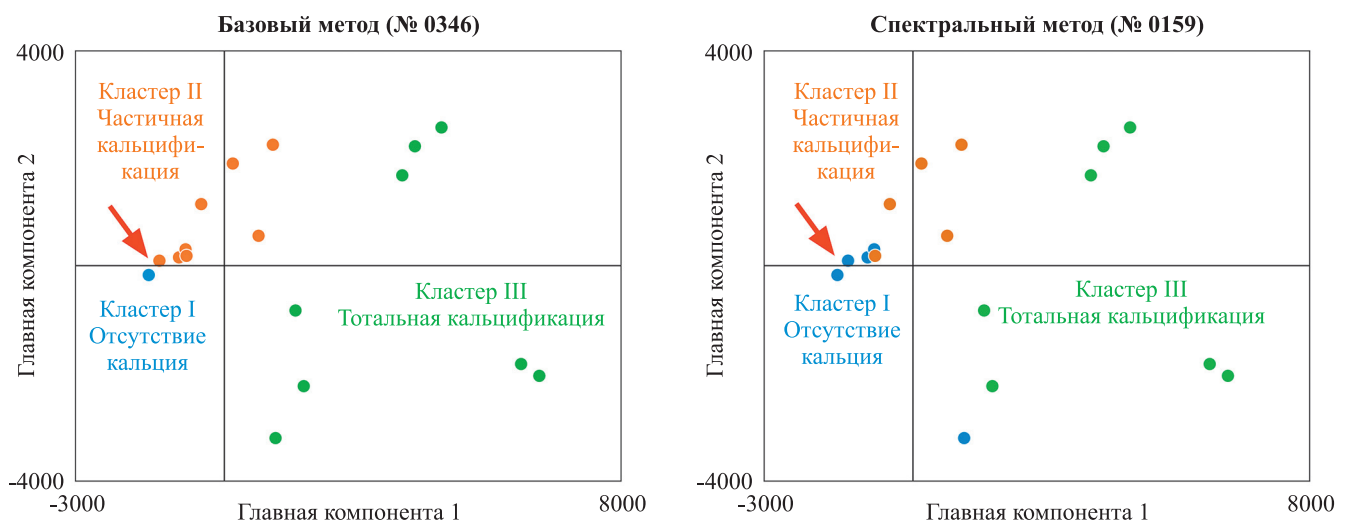


Рис. 6. Диаграмма метода главных компонент, характеризующая выявленные кластеры изображений по кальцификации. Представлены результаты для обоих перспективных алгоритмов. Стрелками отмечено ключевое различие между результатами двух алгоритмов – в кластерах I и II. Из-за наложения точек кластер I визуализируется в виде одной точки, так как все пустые изображения после бинаризации имеют единые координаты в системе главных компонент

Fig. 6. Principal component analysis (PCA) diagram characterizing the identified clusters of calcification images. Results for both of the most effective algorithms are presented. The arrows indicate key differences between the two algorithms – in clusters I and II. Because of point overlap, cluster I appears as a single point, as all empty images after binarization have the same coordinates within the principal component space

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальным методом предобработки данных МСКТ-изображений биопротезов клапанов сердца, эксплантационных по причине дисфункции, с позиции оценки качества кластеризации, явилась бинаризация по порогу рентгеновской плотности кальция. Среди алгоритмов кластеризации наибольшую эффективность продемонстрировала спектральная кластеризация, которая позволила выделить сбалансированные кластеры по распределению кальция.

В результате исследования особенностей кальцификации биопротезов клапанов сердца, эксплантационных по причине дисфункции, показано, что возможно выделить три ключевые паттерна кальцификации, которые однозначно определены соотношением площади минерализации и интактного биоматериала: некальцинированные створки, частичная кальцификация и тотальная кальцификация. Характерные паттерны кальцификации определены объемом изменений и предположительно сококализованы с областями высокого напряжения в материале. Полученные тепловые карты вероятности локализации кальция показали, что при частичной кальцификации изменения преимущественно затрагивают зону комиссур и области в куполе створки ближе к свободному краю, тогда как при тотальной кальцификации минерализация распространяется на весь купол створки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия ЛА, Милюевская ЕБ, Прынишников ВВ, Юрлов ИА. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2023; 344. *Bokeriya LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VV, Yurlov IA. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2022. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.: NMITs SSKh im. A.N. Bakuleva, 2023; 344. (In Russ.).*
2. Алекаян БГ, Григорьян АМ, Стаферов АВ, Карапетян НГ. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2021 год. *Эндоваскулярная хирургия. 2022; 9: 1–254. Alekyan BG, Grigor'yan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevaniy serdtsa i sosudov v Rossiyskoy Federatsii – 2021 god. Endovaskulyarnaya khirurgiya. 2022; 9: 1–254. (In Russ.). doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S.*
3. Wang M, Furnary AP, Li H-F, Grunkemeier GL. Bioprosthetic Aortic Valve Durability: A Meta-Regression of Published Studies. *Ann Thorac Surg. 2017 Sep; 104 (3): 1080–1087. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.011.*
4. Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, Kim S, Yammine M, Brennan M et al. Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: A benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures. *Ann Thorac Surg. 2015 Oct; 100 (4): 1298–1304. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.062.*
5. Клышников КЮ, Овчаренко ЕА, Стасев АН, Щеглова НА, Одаренко ЮН, Халивопуло ИК и др. *In vitro* исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; 19 (4): 61–69. Klyshnikov KU, Ovcharenko EA, Stasev AN, Scheglova NA, Odarenko YuN, Khalivopulo IK et al. In vitro study of a biological prosthetic valve for seamless fixation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2017; 19 (4): 61–69. (In Russ, English abstract). doi: 10.15825/1995-1191-2017-4-61-69.*
6. Balsam LB, Grossi EA, Greenhouse DG, Ursomanno P, Deanda A, Ribakove GH et al. Reoperative valve surgery in the elderly: Predictors of risk and long-term survival. *Ann Thorac Surg. 2010 Oct; 90 (4): 1195–1200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.057.*
7. Marro M, Kossar AP, Xue Y, Frasca A, Levy RJ, Ferrari G. Noncalcific Mechanisms of Bioprosthetic Structural Valve Degeneration. *J Am Heart Assoc. 2021 Feb 2; 10 (3): e018921. doi: 10.1161/JAHA.120.018921.*
8. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J. 2017 Dec 1; 38 (45): 3382–3390. doi: 10.1093/eurheartj/ehx303.*
9. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG et al. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation. 2018 Jan 23; 137 (4): 388–399. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729.*
10. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova TV, Kutikhin AG. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc. 2020 Oct 20; 9 (19): e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.*
11. Whelan A, Williams E, Fitzpatrick E, Murphy BP, Gunning PS, O'Reilly D, Lally C. Collagen fibre-mediated mechanical damage increases calcification of bovine pericardium for use in bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater. 2021 Jul 1; 128: 384–392. doi: 10.1016/j.actbio.2021.04.046.*
12. Tsolaki E, Corso P, Zboray R, Avaro J, Appel C, Liebi M et al. Multiscale multimodal characterization and simulation of structural alterations in failed bioprosthetic

- heart valves. *Acta Biomater.* 2023 Oct 1; 169: 138–154. doi: 10.1016/j.actbio.2023.07.044.
13. Kim H, Lu J, Sacks MS, Chandran KB. Dynamic Simulation of Bioprosthetic Heart Valves Using a Stress Resultant Shell Model. *Ann Biomed Eng.* 2008 Feb; 36 (2): 262–275. doi: 10.1007/s10439-007-9409-4.
 14. Halevi R, Hamdan A, Marom G, Mega M, Raanani E, Haj-Ali R. Progressive aortic valve calcification: Three-dimensional visualization and biomechanical analysis. *J Biomech.* 2015 Feb 5; 48 (3): 489–497. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004.
 15. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Jul; 86 (1): 115–125. doi: 10.1016/S0022-5223(19)39217-7.
 16. Morany A, Lavon K, Halevi R, Haj-Ali N, Bluestein D, Raanani E et al. Fragmentation of Different Calcification Growth Patterns in Bicuspid Valves During Balloon Valvuloplasty Procedure. *Ann Biomed Eng.* 2023 May; 51 (5): 1014–1027. doi: 10.1007/s10439-022-03115-8.
 17. Luraghi G, Matas JFR, Beretta M, Chiozzi N, Iannetti L, Migliavacca F. The impact of calcification patterns in transcatheter aortic valve performance: a fluid-structure interaction analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2021 Mar; 24 (4): 375–383. doi: 10.1080/10255842.2020.1817409.
 18. Pestiaux C, Pyka G, Quirynen L, De Azevedo D, Vanoverschelde J-L, Lengelé B et al. 3D histopathology of stenotic aortic valve cusps using *ex vivo* microfocus computed tomography. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10: 1129990. doi: 10.3389/fcvm.2023.1129990.
 19. Carlidge TRG, Doris MK, Sellers SL, Pawade TA, White AC, Pessotto R et al. Detection and Prediction of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 19; 73 (10): 1107–1119. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.056.
 20. Bishop C. Pattern Recognition and Machine Learning. *Journal of Electronic Imaging.* 2006 Jan; 16 (4): 140–155. doi: 10.1117/1.2819119.
 21. Ankerst M, Breunig MM, Kriegel H-P, Sander J. OPTICS: ordering points to identify the clustering structure. *ACM SIGMOD Rec.* 1999 Jun; 28 (2): 49–60. doi: 10.1145/304181.304187.
 22. Murtagh F, Contreras P. Algorithms for hierarchical clustering: an overview. *WIREs Data Min Knowl Discov.* 2012 Dec 7; 2 (1): 86–97. doi: 10.1002/widm.53.
 23. Rousseeuw PJ. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J Comput Appl Math.* 1987 Nov; 20: 53–65. doi: 10.1016/0377-0427(87)90125-7.
 24. Van der Maaten L, Hinton G. Visualizing High-Dimensional Data Using t-SNE. *J Mach Learn Res.* 2008; 9 (86): 2579–2605.
 25. Leong SW, Soor GS, Butany J, Henry J, Thangaroopan M, Leask RL. Morphological findings in 192 surgically excised native mitral valves. *Can J Cardiol.* 2006 Oct; 22 (12): 1055–1061. doi: 10.1016/S0828-282X(06)70321-X.
 26. Рутковская НВ, Каган ЕС, Кондюкова НВ, Кузьмина ОК, Барбараи ЛС. Прогнозирование риска кальцификации биопротезов клапанов сердца на основании комплексной оценки клинических факторов реципиентов и их приверженности к терапии. *Кардиология.* 2018; 17 (10): 27–33. Rutkovskaya NV, Kagan ES, Kondyukova NV, Kuzmina OK, Barbarash LS. Prediction of Risk of Calcification of Heart Valve Bioprostheses on the Basis of Comprehensive Assessment of Recipients Clinical Factors and Their Compliance With Therapy. *Kardiologiia.* 2018; 58 (10): 27–33. (In Russ, English abstract). doi: 10.18087/cardio.2018.10.10182.
 27. Mahjoub H, Mathieu P, Larose E, Dahou A, Sénéchal M, Dumesnil J-G et al. Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multidetector CT. *Heart.* 2015 Mar; 101 (6): 472–477. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306445.
 28. Frasca A, Xue Y, Kossar AP, Keeney S, Rock C, Zakharchenko A et al. Glycation and Serum Albumin Infiltration Contribute to the Structural Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves. *JACC Basic to Transl Sci.* 2020 Aug 5; 5 (8): 755–766. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.06.008.
 29. Sakaue T, Koyama T, Nakamura Y, Okamoto K, Kawashima T, Umeno T et al. Bioprosthetic Valve Deterioration. *JACC Basic to Transl Sci.* 2023 May 10; 8 (7): 862–880. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.01.003.
 30. Овчаренко ЕА, Клышников КЮ, Глушкова ТВ, Батрачин АВ, Резцова МА, Кудрявцева ЮА, Барбараи ЛС. Оценка дисфункции биопротезов клапанов сердца методом микрокомпьютерной томографии. *Современные технологии в медицине.* 2017; 9 (3): 15–22. Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Glushkova TV, Batranchin AV, Rezvova MA, Kudryavtseva YA, Barbarash LS. Evaluation of a failed heart valve bioprosthesis using microcomputed tomography. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017; 9 (3): 15–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.02>.

Статья поступила в редакцию 18.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 18.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-196-200

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ ТОТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА И КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГОМОГРАФТОВ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ РАНЕЕ ВЫПОЛНЕННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ДВОЙНОГО ОТХОЖДЕНИЯ СОСУДОВ ОТ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

К.В. Шаталов¹, И.В. Арнаутова¹, С.В. Пацера¹, К.М. Джиджихия¹, Р.Р. Ахтямов¹, В.А. Болсуновский², Д.В. Зотов¹, Ю.В. Гусарова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Российская Федерация

В настоящее время наблюдается увеличение количества повторных вмешательств на сердце у детей, ранее оперированных по поводу врожденных пороков сердца. В связи с этим сохраняется повышенный интерес к поиску пластических материалов, резистентных к воздействию защитных механизмов организма. Одними из исследуемых на данный момент материалов являются криосохраненные гомографты в разных модификациях. В мировой литературе накоплено большое количество результатов применения данных протезов в различных анатомических позициях. Однако существуют единичные наблюдения использования одновременно нескольких аллогraftов при коррекции врожденного порока сердца у одного пациента. В мировой литературе нами не выявлено публикаций, описывающих использование митрального гомографта в качестве протеза трикуспидального клапана с одномоментным протезированием легочного ствола аллолегочным кондуитом. В данном сообщении представлен первый успешный опыт двухклапанного протезирования у пациента детского возраста, ранее перенесшего радикальную коррекцию двойного отхождения сосудов от правого желудочка сердца.

Ключевые слова: митральный гомографт, легочный гомографт, повторные вмешательства.

SUCCESSFUL REOPERATION USING HOMOGRAFTS FOR TRICUSPID AND PULMONARY VALVE REGURGITATION AFTER RADICAL DOUBLE OUTLET RIGHT VENTRICLE CORRECTION

K.V. Shatalov¹, I.V. Arnautova¹, S.V. Patsera¹, K.M. Dzhidzhikhiya¹, R.R. Akhtiamov¹, V.A. Bolsunovskii², D.V. Zotov¹, Yu.V. Gusarova¹

¹ Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pediatric City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for Advanced Medical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

Currently, there is a growing number of repeat cardiac interventions in children who have previously undergone surgery for congenital heart defects. This has renewed interest in identifying reconstructive materials that are resistant to the host's defense mechanisms. Among such materials, cryopreserved homografts in various modifications are of particular relevance. Numerous studies have reported on the use of these prostheses in different anatomical positions; however, cases involving simultaneous implantation of multiple homografts in a single

Для корреспонденции: Пацера Сергей Васильевич. Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

Тел. (925) 135-94-13. E-mail: pazera98@mail.ru

Corresponding author: Sergey Patsera. Address: 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russian Federation.

Phone: (925) 135-94-13. E-mail: pazera98@mail.ru

patient for correction of congenital heart defects remain rare. To our knowledge, there are no published reports describing the use of a mitral homograft as a tricuspid valve substitute in combination with prosthetic pulmonary valve replacement using an allograft conduit. This report presents the first successful case of double valve replacement in a pediatric patient who had previously undergone radical correction of a double outlet right ventricle.

Keywords: mitral homograft, pulmonary homograft, repeat interventions.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в хирургии врожденных пороков сердца (ВПС) наблюдается увеличение количества повторных вмешательств, что связано с возросшей сложностью оперируемых пороков, а также с увеличением выживаемости пациентов после коррекции ВПС. Если на ранних этапах развития детской кардиохирургии главной проблемой был поиск методов коррекции ВПС, то на сегодняшний день одним из основных методов дальнейшего улучшения результатов операций является поиск идеального пластического материала, не подверженного со временем дисфункции, особенно при протезировании клапанов сердца.

В хирургии сложных ВПС использование гомографтов имеет почти шестидесятилетнюю историю, начиная с 1966 года, когда D. Ross впервые в мире выполнил протезирование аортального клапана гомографтом ребенку восьми лет [1]. На сегодняшний день в детской кардиохирургической практике главным образом используются легочные гомографты, в то время как у взрослых пациентов – аортальный и митральный [2]. Несмотря на технические особенности их имплантации, гомографты показывают достаточно хорошие отдаленные клинические результаты. В то же время главным ограничением для их широкого использования у детей является отсутствие протезов маленьких размеров, а также их потенциальная возможность кальцификации по мере роста ребенка.

В данном сообщении представлен первый случай двухклапанного протезирования легочного и трикуспидального клапанов гомографтами у пациента после ранее выполненной радикальной коррекции двойного отхождения сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 15 лет и весом 77 кг поступила в детское КХО № 5 (НХВПСиВК) НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева после выполненной в 2009 году радикальной коррекции ДОС от ПЖ с реконструкцией путей оттока от правого желудочка (РПОПЖ) моностворчатой ксеноперикардальной заплатой. На момент поступления отмечались признаки сердечной недостаточности во время физической нагрузки (одышка, утомляемость), а также очень

частые инфекционные заболевания со стороны ЛОР-органов из анамнеза.

По данным трансторакальной эхокардиографии наблюдались тотальная недостаточность на легочном и трикуспидальном клапанах с выраженной дилатацией полости правого желудочка (КДР_{ПЖ} – 5,7 см) и правого предсердия (6,5×8,5 см) с расширением фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК) до 42 мм (рис. 1).

Учитывая дооперационные диагностические данные, было принято решение о выполнении РПОПЖ криосохраненным аллогочным кондуитом с возможным протезированием ТК.

Операция выполнялась стандартно в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармако-холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол».

Интраоперационно при ревизии визуализированы деформация и резкая гипоплазия всех створок ТК, в связи с чем реконструктивная операция на клапане не представлялась возможной и было принято решение о протезировании клапана. В проекции легочного ствола отмечалась выраженная кальцификация ранее имплантированной заплаты и сохраненных нативных створок клапана ЛА. Выполнено полное иссечение заплаты, створок ЛА, а также изменен-

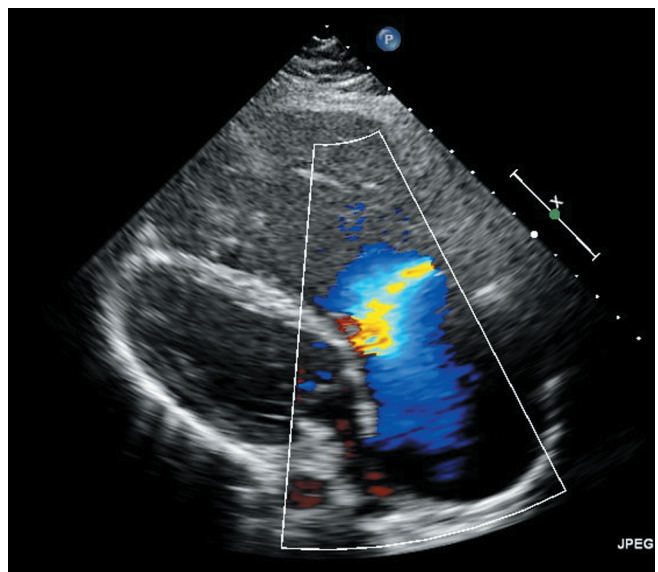


Рис. 1. По данным ЭхоКГ определяется недостаточность ТК 4-й степени

Fig. 1. Transthoracic echocardiography showing grade IV tricuspid valve regurgitation

ных створок ТК с последующим протезированием легочного ствола легочным гомографтом № 28 (рис. 2, а, рис. 3, а) и ТК митральным гомографтом № 32 (рис. 2, б, рис. 3, б). При имплантации митрального гомографта медиальная и латеральная папиллярные «ножки» подшивались к межжелудочковой перегородке с последующим пришиванием «обода» протеза к нативному фиброзному кольцу. Общее время искусственного кровообращения составило 200 минут, а время пережатия аорты – 130 минут.

Начало сердечной деятельности после кардиopleгии сопровождалось полной поперечной блокадой сердца с последующим восстановлением синусового

ритма. Ближайший послеоперационный период протекал без клинических особенностей, и пациентка была выписана из стационара на 11-е сутки после хирургического вмешательства. На момент выписки по данным эхокардиографии наблюдалась хорошая запирающая функция обоих протезов сердца без наличия значимых градиентов (протез ЛА: систолический градиент 15 мм рт. ст. и недостаточность 1-й ст.; протез ТК: пиковый диастолический градиент 4 мм рт. ст. с недостаточностью 1-й ст.). При повторном осмотре через 8 месяцев после операции нарастания градиентов и недостаточности на протезах не отмечалось.



Рис. 2. Общий вид имплантируемых гомографтов: а – легочный гомографт; б – митральный гомографт
 Fig. 2. General view of the homografts used for implantation: a – pulmonary homograft; б – mitral homograft

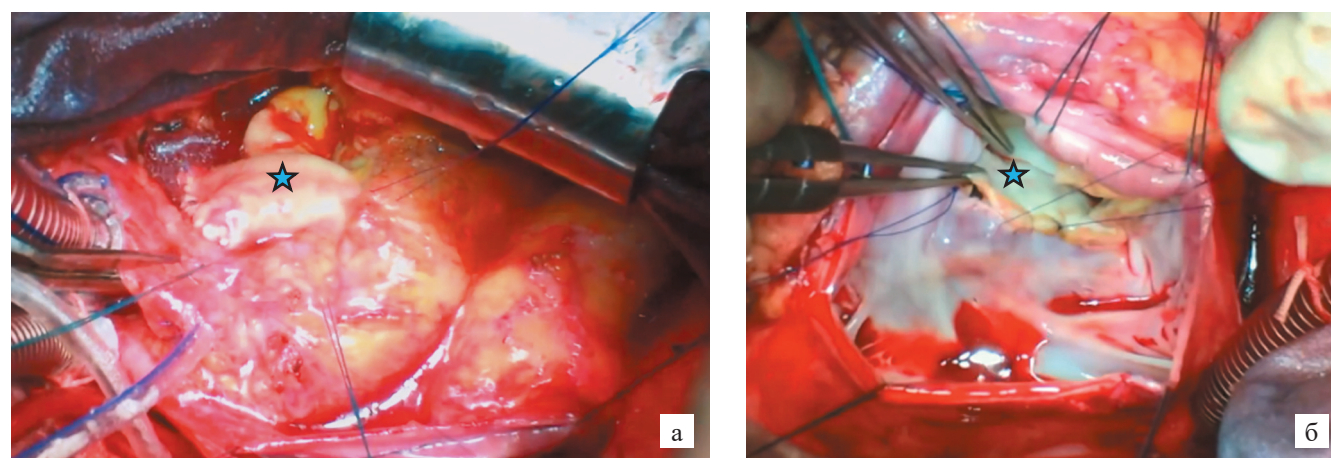


Рис. 3. Интраоперационные фотографии, голова пациента слева: а – вид имплантированного легочного гомографта (отмечен звездочкой); б – митральный гомографт, имплантированный в трикуспидальную позицию (отмечен звездочкой)

Fig. 3. Intraoperative photographs (patient’s head positioned to the left): а – implanted pulmonary homograft (indicated by an asterisk); б – mitral homograft implanted in the tricuspid position (indicated by an asterisk)

ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 1966-го по 1969 г. Huber и Senning первыми использовали митральный гомографт для протезирования ТК у двух пациентов с органической патологией клапана с неудовлетворительными результатами [3]. Первую серию успешных имплантаций описали Pomar и Mestres лишь в 1993 году [4]. В 1996 г. Hvass et al. описали первый случай подобного вмешательства у шестилетней девочки с инфекционным эндокардитом [5]. Данные успешные вмешательства дали толчок к дальнейшему развитию и разработке различных методик имплантации гомографта, папиллярных мышц и способов укрепления подклапанного аппарата.

Первые подобные операции в России были выполнены в НМИЦ ССХ им А.Н. Бакулева И.И. Скопиным в 1998 году: четыре пациента с хорошими непосредственными и отдаленными результатами [6].

Возможность применения гомографтов для реконструкции выводного тракта правого желудочка была доказана Ross еще в 1966 году, который имплантировал аортальный гомографт в легочную позицию восьмилетнему ребенку с атрезией легочной артерии [1]. В дальнейшем благодаря прогрессу в производстве (селекция доноров, стерилизация, криоконсервация и т. д.) и увеличению доступности гомографты прочно укрепились в кардиохирургическом арсенале [7–9].

Начиная с 2000-х годов наряду с гомографтами началось активное использование биологических кондуитов нового поколения из яремной вены быка, которые показали хорошие краткосрочные [10] и долгосрочные результаты [11, 12]. Однако по мере накопления опыта использования данного кондуита во многих исследованиях была выявлена высокая частота развития инфекционного эндокардита (ИЭ), которая является основным препятствием для его широкого применения. В сравнительном исследовании Ugaki et al. выявлено, что использование кондуитов из яремной вены быка у 9,4% пациентов сопровождается развитием ИЭ, в то время как аналогичный показатель для гомографтов составил 0,7% [13]. Также гомографты по сравнению с другими биологическими кондуитами подвержены меньшему риску стенозов, что значительно снижает частоту повторных вмешательств [13, 14].

Антикоагулянтная терапия абсолютно необходима при имплантации всех видов синтетических и механических протезов, в то время как при использовании биологических протезов (из яремной вены или гомографтов) не является обязательной [15].

На данный момент в мировой литературе публикаций, описывающих двухклапанное протезирование (трикуспидально-легочное) легочным и митральным гомографтами у одного пациента, по данным науч-

ных медицинских поисковых ресурсов не выявлено. По данным метаанализа Van den Eynde et al., протезирование легочной артерии без устранения трикуспидальной недостаточности сопровождается большей частотой значимой остаточной регургитации по сравнению с одномоментной пластикой или протезированием ТК [16]. В нашем случае выполнение пластических вмешательств было ограничено структурной патологией ТК.

На сегодняшний день существует тенденция эндоваскулярного лечения пациентов, требующих повторных вмешательств на клапанах сердца после выполненной коррекции ВПС [17]. Однако подобный оперативный метод ограничен жесткими критериями отбора больных и недостаточным количеством исследований, подтверждающих его пользу и безопасность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует возможность успешной имплантации одновременно митрального гомографта в трикуспидальную позицию и легочного гомографта. Двухклапанное биологическое протезирование легочного и трикуспидального клапанов позволяет растягиваться имплантированным кондуитам по мере роста пациента в противовес каркасным биологическим/механическим протезам, а также избежать необходимости в постоянной антикоагулянтной терапии.

Конфликт интересов. При выполнении операции был использован легочный гомографт производства лаборатории аллогенных материалов для сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (г. Москва), возглавляемой соавтором К.М. Джиджихия, а также митральный гомографт, изготовленный фирмой «Кардиостар» (г. Санкт-Петербург), генеральным директором которой является соавтор В.А. Болсуновский.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ross DN, Somerville J. Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. *Lancet*. 1966 Dec 31; 2 (7479): 1446–1447. doi: 10.1016/s0140-6736(66)90600-3.
2. Rajashekar P, Gupta A, Velayoudam D. Choice of valve substitutes. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024 May; 40 (Suppl 1): 78–82. doi: 10.1007/s12055-024-01733-6.
3. Huber R, Rothlin M, Senning A. Spätresultate nach Atrioventrikulärklappenersatz mit Mitralallotransplantat. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 Feb; 23 (1): 33–38. doi: 10.1055/s-0028-1096923.
4. Pomar JL, Mestres CA. Tricuspid valve replacement using a mitral homograft. Surgical technique and initial results. *J Heart Valve Dis*. 1993 Mar; 2 (2): 125–128. PMID: 8261148.

5. *Hvass U, Lansac E, Chatel D, Henri I.* Mitral homograft for tricuspid valve endocarditis complicating a congenital fistula between the right coronary artery and right ventricle. *J Heart Valve Dis.* 1996 Sep; 5 (5): 564–566. PMID: 8895001.
6. *Шамсиев ГА, Муратов РМ, Амирагов РИ, Бабенко СИ.* Отдаленный результат использования криосохраненного митрального аллогraftа в хирургическом лечении активного инфекционного эндокардита трикуспидального клапана. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014; 56 (4): 52–55. *Shamsiev GA, Muratov RM, Amiragov RI, Babenko SI.* Long-term result of surgical treatment of tricuspid valve infective endocarditis with cryopreserved mitral homograft. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014; 56 (4): 52–55. (in Russ.).
7. *Шаталов КВ, Болсуновский ВА, Гамисония АМ, Арнаутова ИВ, Ахтямов РР.* Первый опыт имплантации митрального гомогraftа в трикуспидальную позицию у детей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2023; 65 (5): 589–594. *Shatalov KV, Bolsunovsky VA, Gamisoniya AM, Arnautova IV, Akhtyamov RR.* The first experience of implantation of a mitral homograft in the tricuspid position in children. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2023; 65 (5): 589–594. (in Russ.). doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-5-589-594.
8. *Jashari R.* Transplantation of cryopreserved human heart valves in Europe: 30 years of banking in Brussels and future perspectives. *Cell Tissue Bank.* 2021 Dec; 22 (4): 519–537. doi: 10.1007/s10561-021-09902-2.
9. *Бродский АГ, Болсуновский ВА, Косовских ЕА, Урванцева ИА, Твердохлиб ЯВ, Тильтаева ЛА, Беляева ЕЭ.* Коррекция трункальной недостаточности при помощи легочного гомогraftа у пациента с общим артериальным стволом и перерывом дуги аорты. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2024; 21 (2): 158–162. *Brodskiy AG, Bolsunovskiy VA, Kosovskikh EA, Urvantseva IA, Tverdokhlib YaV, Tiltaeva LA, Belyaeva EE.* Correction of truncal insufficiency using a pulmonary homograft in a patient with a common arterial trunk and interrupted aortic arch. *Children's Heart and Vascular Diseases.* 2024; 21 (2): 158–162. (in Russ.). doi: 10.24022/1810-0686-2024-21-2-158-162.
10. *Bové T, Demanet H, Wauthy P, Goldstein JP, Dessy H, Viart P et al.* Early results of valved bovine jugular vein conduit versus bicuspid homograft for right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2002 Aug; 74 (2): 536–541; discussion 541. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03728-1.
11. *Gist KM, Mitchell MB, Jagers J, Campbell DN, Yu JA, Landeck BF 2nd.* Assessment of the relationship between Contegra conduit size and early valvar insufficiency. *Ann Thorac Surg.* 2012 Mar; 93 (3): 856–861. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.057.
12. *Boudjemline Y, Bonnet D, Massih TA, Agnoletti G, Iserin F, Jaubert F et al.* Use of bovine jugular vein to reconstruct the right ventricular outflow tract: early results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Aug; 126 (2): 490–497. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00232-0.
13. *Ugaki S, Rutledge J, Al Aklabi M, Ross DB, Adatia I, Rebeyka IM.* An increased incidence of conduit endocarditis in patients receiving bovine jugular vein grafts compared to cryopreserved homograft for right ventricular outflow reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan; 99 (1): 140–146. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.08.034.
14. *Vitanova K, Cleuziou J, Hörer J, Kasnar-Samprec J, Vogt M, Schreiber C, Lange R.* Which type of conduit to choose for right ventricular outflow tract reconstruction in patients below 1 year of age? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Dec; 46 (6): 961–966; discussion 966. doi: 10.1093/ejcts/ezu080.
15. *Boethig D, Schreiber C, Hazekamp M, Blanz U, Prêtre R, Asfour B et al.* Risk factors for distal Contegra stenosis: results of a prospective European multicentre study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Apr; 60 (3): 195–204. doi: 10.1055/s-0031-1298062.
16. *Van den Eynde J, Callahan CP, Lo Rito M, Hussein N, Carvajal H, Guariento A et al.* Tricuspid Valve Intervention at the Time of Pulmonary Valve Replacement in Adults With Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021 Dec 21; 10 (24): e022909. doi: 10.1161/JAHA.121.022909.
17. *Small AJ, Aksoy O, Levi DS, Salem MM, Yang EH, Abouhosn JA.* Combined Transcatheter Tricuspid and Pulmonary Valve Replacement. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2020 Jul; 11 (4): 432–437. doi: 10.1177/2150135120918777.

Статья поступила в редакцию 21.05.2025 г.

The article was submitted to the journal on 21.05.2025

ИТОГИ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ VII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ»

Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина



ПРОГРАММА ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ОТ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРА В ММНКЦ ИМ. С. П. БОТКИНА: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ



Шабунин А.В., Минина М.Г., Дроздов П.А., Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Глушенко И.А., Левиков Д.И., Демина И.А., Чибисов Н.С.

ЦЕЛЬ

Проанализировать первые результаты лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом трансплантации сердца от посмертного донора в ММНКЦ им. С.П. Боткина

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Старт программы – **04 мая 2023 г.**
24 трансплантации сердца

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИПИЕНТОВ:

Медиана возраста **53,9** года [23–68];
ИМТ – **25,5** кг/м² [24,5–27,1];
Средняя ФВ по ЭХО-КГ – **23%**.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОРОВ:

Медиана возраста **38,1** год (33,9–42,3);
ИМТ – **25,3** кг/м²;
Среднее время нахождения в реанимации **55** часов [36–88,5].

ХАРАКТЕРИСТИКА ОПЕРАЦИЙ:

Медиана времени операции **210** минут [180–250];
Время вторичной (тепловой) ишемии – **10** минут [8,5–10,5];
Время холодной ишемии – **143,3** минуты [123,9–162,7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Срок госпитализации – **17** дней [15–21 д.]
Пребывание в БРИТ – **3,5** дня [3–4 д.]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие программы трансплантации сердца в многопрофильном научно-клиническом центре ассоциируется с удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами

ЭТИОЛОГИЯ

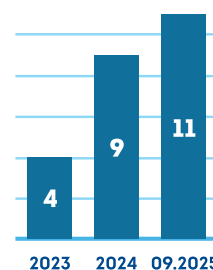


ОСЛОЖНЕНИЯ

КОЛИЧЕСТВО

ОПН с потребностью в ЗПТ	5
Нарушение ритма сердца	3
Гематома перикарда	2
Медиастинит	2
Острое отторжение	4
Послеоперационный ишемический инсульт	1

КОЛИЧЕСТВО ТРАНСПЛАНТАЦИЙ СЕРДЦА





ИСПЫТАНИЯ МАЛОГАБАРИТНОГО ОСЕВОГО НАСОСА НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОМ СТЕНДЕ В УСЛОВИЯХ ОБХОДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

Бучнев А.С., Кулешов А.П., Грудинин Н.В., Дробышев А.А., Еленкин В.А., Богданов В.К.

ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ВВЕДЕНИЕ

Из-за нехватки донорских органов имплантация систем механической поддержки кровообращения стала одним из методов лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. У детей и пациентов с малыми антропометрическими показателями возможности имплантации системы вспомогательного кровообращения часто ограничены небольшой площадью поверхности тела, малым весом и размером грудной полости, недостаточной для имплантации устройства. Цель данного исследования заключается в проведении стендовых испытаний и определении рабочих диапазонов скорости малогабаритного насоса имплантированной системы обхода левого желудочка сердца, для дальнейшей диагностики и лечения пациентов с малыми антропометрическими показателями.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

На базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России разрабатывается экспериментальная модель малогабаритного осевого насоса с наружным диаметром 28 мм и массой 120 грамм, длина устройства 60 мм, скорость вращения ротора насоса может варьироваться в диапазоне от 5000 до 10000 об/мин. Основным элементом осевого насоса является рабочее колесо с лопатками, которое служит источником передачи энергии вращения потоку крови и определяет направление его вращения (рисунок 1). Рабочее колесо с двух сторон установлено в опорах – подшипниках, за лопатками рабочего колеса установлен спрямитель потока, представляющий собой стационарный элемент с лопатками, направление которых противоположно направлению вращающегося потока крови.



Рисунок 1. Экспериментальная модель и 3D модель осевого насоса для терапии сердечной недостаточности у детей

На первом этапе исследований на гидродинамическом стенде были получены расходо-напорные характеристики для определения рабочего диапазона скоростей при низких потоках крови и мощности осевого насоса (рисунок 2). Из полученных кривых перепада давления и расхода можно сделать вывод, что для достижения скорости потока в $2,5 \pm 0,5$ л/мин скорость вращения ротора насоса будет равна 8000 ± 1000 об/мин.

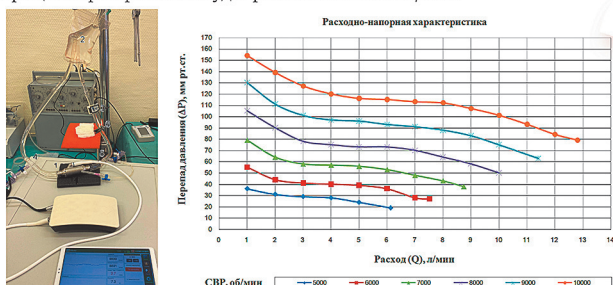


Рисунок 2. Схема Гидродинамического стенда (слева). 1 - осевой насос, 2 - резервуар, 3 - датчик потока жидкости, 4,5 - датчики давления, 6 - гидравлическое сопротивление.

Расходо-напорная характеристика осевого насоса (справа)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в быстро развивающейся медицинской среде крайне важно, чтобы сообщество оценивало и использовало новые технологии. Устройства, реализованные для задачи оказания терапии педиатрическим пациентам с сердечной недостаточностью, не поддающихся медикаментозному лечению, должны учитывать множество факторов для наилучшего применения, такие как, например, размеры пациента. Более глубокий экспериментальный анализ взаимосвязи перепада давления и расхода в условиях разработки и применения вспомогательных устройств для обхода левого желудочка сердца может привести к улучшению гемосовместимости и гидравлической эффективности. Дальнейшие исследования будут включать в себя испытания малогабаритного осевого насоса при малых потоках для определения травмы форменных элементов крови, а также предполагается провести серию экспериментов на животных для исключения тромбообразования в насосе.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗЦОВ IN VITRO

На втором этапе исследований были получены и проанализированы гемодинамические параметры насоса при низких потоках крови в системе обхода левого желудочка сердца на гемодинамическом стенде имитирующим сердечно-сосудистую систему (рисунок 3). Режим сердечной недостаточности задавался изменением давления в искусственном желудочке сердца с системой управления Синус ИС (Россия) и периферических сопротивлений без изменения аортальной емкости. При этом были установлены следующие параметры: средний аортальный расход $1,0 \pm 0,3$ л/мин, среднее артериальное давление 65 ± 5 мм рт. ст. и среднее давление в левом предсердии 20 ± 1 мм рт. ст. В дальнейшем запускали насос в режиме обхода левого желудочка для восстановления параметров гемодинамики до значений расхода $2,5 \pm 1,0$ л/мин, среднего артериального давления 80 ± 5 мм рт. ст. и среднего давления в предсердии 5 ± 1 мм рт. ст. Графики при различном периферическом сопротивлении показаны на рисунке 4.

Обобщенные результаты основных гидродинамических показателей, для разных значений аортального потока и среднего артериального давления, полученных при определенных скоростях ротора насоса в режиме обхода левого желудочка, показаны в таблице 1.



СВР (об/мин)	Р _{ад} (мм рт.ст.)	Р _{лп} (мм рт.ст.)	Q _{ао} (л/мин)
6900	90/75/65	5	1,5
7300	91/75/61	4	2,0
7800	95/75/59	3	2,5
8100	95/75/60	5	3,0
7000	95/80/69	4	1,5
7500	95/80/70	4	2,0
8100	100/80/65	6	2,5
8400	100/80/64	4	3,0
7400	103/85/73	4	1,5
7900	102/85/71	5	2,0
8400	104/85/69	3	2,5
8700	105/85/71	4	3,0
7700	110/90/76	3	1,5
8100	107/90/75	4	2,0
8600	109/90/73	4	2,5
8900	110/90/73	3	3,0

Рисунок 3. Макет центробежного насоса с отдельным имплантируемым контроллером

Таблица 1. Параметры кровообращения при различной скорости вращения ротора насоса, Р_{ад} – артериальное давление, Р_{лп} – среднее давление в левом предсердии, Q_{ао} – аортальный поток

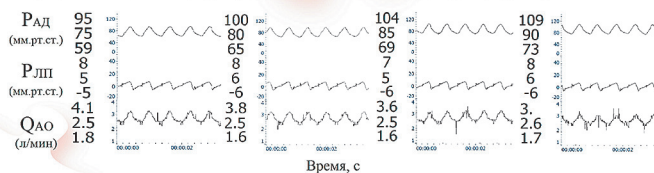


Рисунок 4. Графики артериального и легочного давления в условиях среднего расхода $2,5$ л/мин при различных скоростях вращения импеллера

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработан образец осевого насоса, который обеспечивает гидродинамические параметры кровообращения у педиатрических пациентов в условиях сердечной недостаточности.

Конструкция осевого насоса обуславливает ограничение диапазонов скорости и расхода. Расход, тербуемый для нормализации гемодинамики у педиатрических пациентов $2,5 \pm 0,5$ л/мин обеспечивается при скорости вращения ротора насоса 8000 ± 1000 об/мин.

Полученные данные скорости вращения ротора насоса при низких потоках крови в ходе исследований in vitro позволяют более точно определить рабочий режим управления насоса в ходе операции обхода левого желудочка сердца пациентам с низким индексом тела и скорректировать скорость вращения насоса на этапах сопровождения и реабилитации пациента.



РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЦЕНТРОБЕЖНОГО НАСОСА ДЛЯ СИСТЕМ ЭКМО

Кулешов А.П., Грудинин Н.В., Бучнев А.С., Еленкин В.А., Шилкин Д.Н., Богданов В.К.

ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ВВЕДЕНИЕ

Насосы для ЭКМО перешли к поколению с магнитной левитацией, обеспечивающей наилучшую совместимость с кровью. Благодаря системе магнитной левитации рабочее колесо (РК) насоса находится в подвешенном состоянии, опираясь только на небольшой механический подшипник. Конструкция насоса для перекачки крови разрабатывается с учетом достижения баланса между биосовместимостью и гидравлическими свойствами, а также воздействием факторов, влияющих на травму крови, таких как касательное напряжение (КН) и время экспозиции крови в насосе, в течение которого она подвергается воздействию касательного напряжения. Для насосов, перекачивающих кровь при проведении процедуры ЭКМО, требования к гидравлическим характеристикам будут более высокими, так как в данном направлении требуется генерация высокого давления при одновременном обеспечении низкого уровня гемолиза.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В рамках данного исследования представлен метод оптимизации конструкции крыльчатки, который способствует повышению эффективности насосов за счет снижения скорости вращения импеллера. Это важно при переводе насоса в режим ЭКМО, так как 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*. Спроектированная 3-мерная математическая модель центробежного насоса (ЦН) была создана и рассчитана с помощью программного обеспечения SolidWorks Corporation (Concord, США) (Рисунок 1).

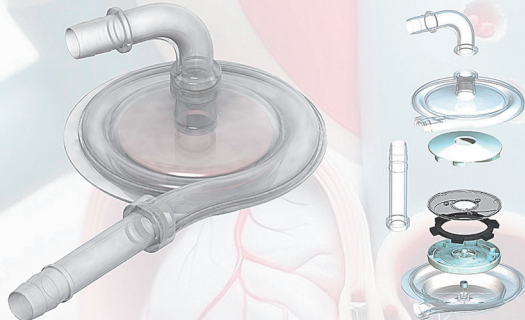


Рисунок 1. Макет центробежного насоса для систем ЭКМО

РК включает в себя ротор, который разделяется на две части колпак и крыльчатка. В свою очередь крыльчатка представляет собой разработанный набор лопастей, непосредственно созданный для генерации напора. Лопастей 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 – основная удлиненная лопасть и дополнительная укороченная. Вариант преобразования оригинальной крыльчатки в оптимизированную показан на Рисунке 2.



Рисунок 2. Рабочее колесо и ротор насоса

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Разработанные детали насоса, включающие корпус, входную и выходную канюли. Структурные компоненты были преобразованы 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, Пенсильвания).

В программном комплексе использована SST-модель турбулентного потока, адаптированная для расчетов вблизи стенки насоса. Рабочая жидкость была принята несжимаемой и ньютоновской с вязкостью 4,0 СП, плотностью 1,050 кг/м³. На Рисунке 3 показаны результаты моделирования течения жидкости и картины КН при скорости 3000 об/мин, давлении 300 мм рт.ст. и расходе 3 л/мин

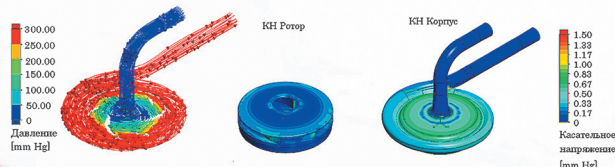


Рисунок 3. Моделирование течения жидкости и КН в разработанной модели насоса

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗЦОВ *IN VITRO*

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 3BL (США) были напечатаны детали макетного образца. Детали изготовлены методом стереолитографии из биосовместимого стерилизуемого хирургического фотополимера Formlabs. Качество образцов имеет точность 25 мкм. В сборочную единицу был добавлены магниты с замыкающим кольцом из стали 10 и опорный шарик, изготовленный на заказ из прочного оксида алюминия AL₂O₃ (корунд, алунд). Макетный образец разработанного насоса испытывался с аналогом Rotaflow (Maquet) на стенде для проведения испытаний на гемолиз (рисунок 4).



Рисунок 4. Макет центробежного насоса в сравнении с аналогом Rotaflow (Maquet) и стендовые исследования гемолиза

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределения скалярных КН двух насосов представлены на Рисунке 5. Большая часть крови в насосе подверглась воздействию менее 10 Па и, как следствие, модель ЦН генерирует относительно меньший потенциальный индекс гемолиза по сравнению с Rotaflow (Maquet).

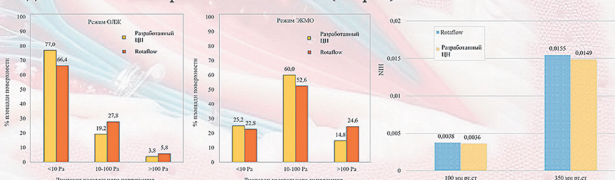


Рисунок 5. Графики распределения КН и гемолиза при режимах ОЛЖ и ЭКМО

В условиях моделирования индекса гемолиза разработанная модель обеспечивает относительно низкий показатель по сравнению с Rotaflow ($1,21 \times 10^{-4}$ против $1,77 \times 10^{-4}$) в условиях гидравлической точки обхода левого желудочка (ОЛЖ) с давлением 100 мм рт. ст. и расходом 5 л/мин, а для гидравлической точки режима ЭКМО с давлением 350 мм рт. ст. и расходом 5 л/мин $7,93 \times 10^{-4}$ против $8,35 \times 10^{-4}$ соответственно.

Расчитанные уровни индекса гемолиза согласуются с экспериментально измеренными значениями НИН (Normalized Index of Hemolysis) для насосов, как показано на Рисунке 5 (справа). В условиях сравнения насосов при объеме крови 450 мл с гемокритом крови 38% и уровнем гемоглобина 140 г/л, разработанная модель обеспечивает относительно низкий показатель гемолиза по сравнению с Rotaflow. Значение НИН, генерируемое разработанным ЦН, было примерно равным значению эталонного насоса Rotaflow ($0,0036 \pm 0,0001$ г/100 л против $0,0038 \pm 0,0001$ г/100 л) в условиях гидравлической точки с давлением 100 мм рт. ст. и расходом 5 л/мин. А в условиях гидравлической точки с давлением 350 мм рт. ст. и расходом 5 л/мин НИН составил $0,0149 \pm 0,0001$ г/100 л против $0,0155 \pm 0,0001$ г/100 л соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

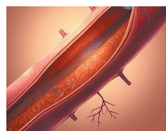
В условиях проектирования насосов для ЭКМО важным фактором становится травма крови и небольшой объем заполнения, особенно при использовании их в педиатрии. Проточный тракт проектируется с плавными переходами, максимально эффективной крыльчаткой, которая должна работать при минимальном скоростном режиме и относительно низком для центробежных систем расходе. В таких условиях трудно добиться высокого КПД таких систем. Но такое нерационально использовать насосы на всем промежутке их РНХ. При больших отклонениях от рабочей точки происходит снижение гидравлического КПД и скорости 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.

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Саховский С.А., Колоскова Н.Н., Уварова Д.Д., Сапронова Ю.В., Миронков Б.Л.

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

ВВЕДЕНИЕ



Васкулопатия трансплантата сердца является одной из ведущих причин, существенно ограничивающих продолжительность функционирования пересаженного сердца за счет её быстрого прогрессирования. Своевременное выявление данного процесса, коррекция лекарственной терапии и выполнение паллиативных эндоваскулярных вмешательств позволяют продлить удовлетворительную функцию трансплантата сердца

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНИТЬ СРОКИ РАЗВИТИЯ ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА И ВЫЖИВАЕМОСТЬ РЕЦИПИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании включены 704 реципиента сердца в возрасте от 11 до 78 (49,00 [37,00; 56,00]) лет, из них 605 (85,9%) мужчин, которым в период с 2009 по 2020 год была выполнена трансплантация сердца (ТС). Все пациенты получали стандартную иммуносупрессивную и сопутствующую терапию. Для оценки состояния коронарного русла реципиентам сердца ежегодно выполняли коронароангиографию.



Показатель	n (%)
Мужской пол	605 (85,9%)
Сахарный диабет	142 (20,8%)
Дислипидемия	370 (60,3%)
Артериальная гипертензия	354 (52,4%)
Нарушения ритма сердца	134 (19,0%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

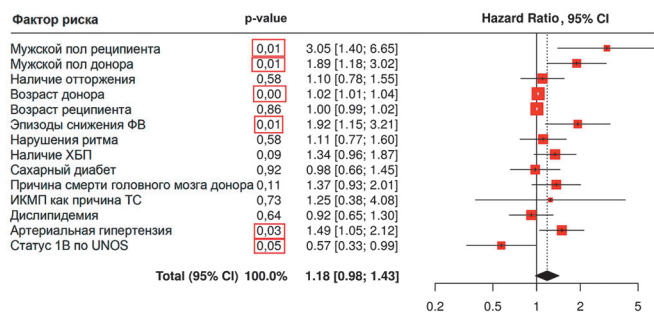
Факторы, связанные с донором и пред трансплантационным состоянием реципиента

Показатель	Прогрессирование васкулопатии		p	
	нет	есть		
возраст донора, Ме [IQR]	40,50 [33; 49]	44,00 [35,25; 51]	0,008	
Мужской пол донора	369 (73,8%)	141 (84,9%)	0,003	
Причина смерти ГМ донора	др.причины	181 (36,1%)	0,845	
	ОНМК	320 (63,9%)		104 (63,0%)
Статус по UNOS	1A	135 (25,6%)	0,189	
	1B	94 (17,8%)		21 (11,9%)
	2	299 (56,6%)		107 (60,8%)
Причина выполнения ТС	ДКМП	355 (67,2%)	0,899	
	ИКМП	156 (29,5%)		55 (31,2%)
	Др.причины	17 (3,2%)		6 (3,4%)

Классические, иммунные и другие факторы, способствующие прогрессированию васкулопатии

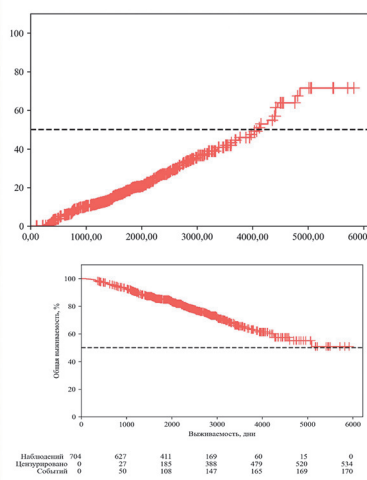
Показатель	Прогрессирование васкулопатии		p
	нет	есть	
возраст, Ме [IQR]	48,00 [37,00; 56,00]	49,50 [39,00; 56,00]	0,311
Мужской пол	440 (83,3%)	165 (93,8%)	0,001
Сахарный диабет	104 (20,3%)	38 (22,1%)	0,618
Дислипидемия	179 (39,8%)	65 (39,6%)	0,964
Артериальная гипертензия	247 (48,9%)	107 (62,6%)	0,002
ХБП	190 (36,0%)	84 (47,7%)	0,006
отторжение	250 (55,3%)	92 (56,4%)	0,803
Эпизоды снижения ФИ	31 (5,9%)	22 (12,5%)	0,004
Нарушения ритма (ЭКС)	85 (16,1%)	47 (26,7%)	0,002

Зависимость рисков прогрессирования васкулопатии трансплантата сердца от различных факторов



Анализ показал, что риск возникновения признаков васкулопатии увеличивался. Реципиентов мужчин в 3,055 раза (p=0,005). Наличие артериальной гипертензии увеличивали риски в 1,492 раза (p=0,026), наличие в анамнезе эпизодов снижения ФВ показала, увеличение рисков в 1,918 (p=0,013). При увеличении возраста донора на 1 год, риски появления васкулопатии у реципиента увеличивались в 1,027 раза. Мужской пол донора увеличивал риск в 1,890 раза. Наличие артериальной гипертензии увеличивали риски практически на 50%, оценка наличия эпизодов снижения ФВ показала, двукратное увеличение рисков.

Сроки прогрессирования васкулопатии трансплантата сердца и выживаемость реципиентов



Установлено, что у реципиентов с исходно нативным состоянием коронарного русла, диапазон выявления первых признаков поражения КА составлял от 6,5 месяцев (199 дней) до 13,5 лет (4853 дня).

Важно отметить, что медиана срока прогрессирования васкулопатии трансплантата сердца составила 4101 (95% ДИ: 3614,00 – 4411,00) день от начала наблюдения.

Выживаемость реципиентов
 5-летняя 85%
 10-летняя 64%
 15-летняя 51%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении клинических данных исследуемых, у которых манифестировала васкулопатия трансплантата сердца, реципиентами на 10% чаще были мужчины (p=0,001), на 13,7% чаще имели артериальную гипертензию (p=0,002) и на 11,7% нарушение функции почек (p=0,006). Также было установлено, что у данной категории пациентов, в анамнезе в 2 раза чаще встречались эпизоды снижения фракции изгнания (p=0,004). Мужской пол реципиента и донора увеличивают риски возникновения васкулопатии трансплантата сердца в 3 и 2 раза соответственно, наличие артериальной гипертензии на 50%, а наличие в анамнезе предшествующих эпизодов снижения ФВ, двукратно увеличивало риски. Увеличение возраста донора на 1 года, риски возникновения васкулопатии растут на 2,7%. Выживаемость реципиентов с исходно нативным коронарным руслом составляет: 5-летняя 85%, 10-летняя 64%, 15-летняя 51%.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ С РАЗВИТИЕМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ. ПУТИ РЕШЕНИЯ.

Кузьмин Д.О.^{1,2}, Вервекин И.В.^{1,2}, Трушин А.А.¹, Курсенко Р.В.¹, Кутенков А.А.^{1,2}, Ищенко Е.В.¹, Федотова Д.Д.^{1,2}, Базунов А.К.¹, Бирюков А.В.¹, Дайнеко В.С.², Фитро Д.В.^{1,2}, Логинов И.В.^{1,2}, Соколова К.С.¹, Мануковский В.А.², Багненко С.Ф.¹

¹ ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова»

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Большое количество сопутствующих осложненному течению цирроза печени состояний обуславливает более тяжелый исходный статус реципиента с повышением ранней и отдаленной летальности (Готье С.В. и др., 2022).

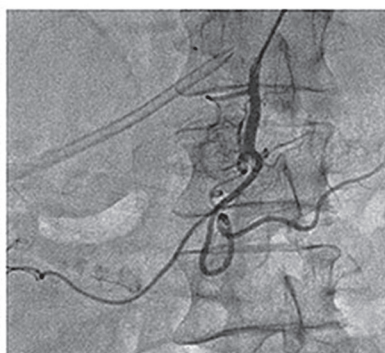


Рисунок 1. Ангиограмма после 2-ой релапаротомии. Экстравазация контрастного вещества из дистальных ветвей ГДА.

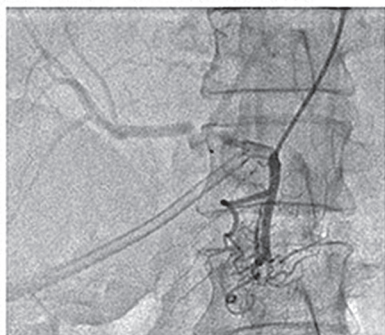


Рисунок 2. Ангиограмма после эмболизации дистальных ветвей ГДА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Трансплантация печени выполнена пациентке 42 лет с диагнозом: цирроз печени смешанного генеза (болезнь Вильсона и алкогольная болезнь печени) прогностический класс В по чайлд-Пью (9 баллов) MELD 18 баллов. Донор 49 лет с диагнозом ОНМК по геморрагическому типу. Смерть головного мозга. Кавальный анастомоз выполнен по методике «Piggy-back», портальный и артериальный анастомозы сформированы классическим способом. Интраоперационно у реципиента выявлено низкое впадение пузырного протока в общий печеночный проток в толще тканей головки поджелудочной железы. Выполнено формирование холедохоеюноанастомоза по Ру. Иммуносупрессивная терапия представлена такролимусом, микофеноловой кислотой, глюкокортикостероидами. Однако, на 10-е сутки отмечено массивное внутрибрюшное кровотечение. На релапаротомии выявлен источник кровотечения – передняя поверхность головки поджелудочной железы у корня брыжейки толстой кишки, дистальные ветви гастродуоденальной артерии (ГДА), кровотечение остановлено. На 3-и сутки после релапаротомии – рецидив массивного внутрибрюшного кровотечения из ранее выявленного источника, гемостаз достигнут. При ревизии ОБП отмечается несостоятельность холедохоеюноанастомоза. Выполнено формирование гепатикоюноанастомоза на дренаже по Фелькеру. Выполнена ангиография чревного ствола и верхней брыжеечной артерии по данным которой выявлена экстравазация контрастного вещества из дистальных ветвей гастродуоденальной артерии с последующей их эмболизацией. Послеоперационный период осложнился печеночной и почечной недостаточностью, развитием энцефалопатии на фоне гипербилирубинемии, присоединившейся системной воспалительной реакции, что потребовало проведения сеансов заместительной почечной терапии гемодиализом, селективной плазмофильтрации, массивной антибактериальной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После купирования инфекционного процесса возобновлена иммуносупрессивная терапия в полном объеме. На фоне проводимого лечения отмечен полный регресс ОПП. Функция трансплантата печени удовлетворительная, дренаж Фелькера удален на 30-е сутки, пациентка выписана на амбулаторное лечение на 53-и сутки. Кроме того, через 5 месяцев определяется послеоперационная вентральная грыжа L2W2R0. Выполнена задняя сепарационная герниопластика.

ВЫВОДЫ

Возможности крупного многопрофильного стационара позволяют оказывать комплексный подход к успешному лечению разноплановых в т.ч. жизнеугрожающих хирургических осложнений после трансплантации печени.



Рисунок 3. Хронология клинических осложнений и предпринятых лечебных мероприятий.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ В НМИЦ ТИО ИМ. АК. В. И. ШУМАКОВА

Пашков И.В.¹, Беков М.Т.¹, Готье С.В.^{1,2} Шигаев Е.Ф.¹, Латыпов Р.А.¹, Олешкевич Д.О.¹,
Тимановский А. С.¹, Шигаева А.Г.¹

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

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

Введение:

Трансплантация легких является основным и единственным радикальным методом лечения пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью. С 1990-х годов во всем мире осуществлено уже более 70000 трансплантаций легких. Средняя продолжительность жизни после трансплантации легких, по данным ISHLT (международного сообщества трансплантации сердца и легких), не превышает 6,5 лет, при этом основной причиной смертности в отдаленном посттрансплантационном периоде является дисфункция трансплантата. В ряде случаев, при отсутствии противопоказаний, существует возможность выполнения пациентам с тяжелой дисфункцией легочного трансплантата, в качестве единственного, жизнеспасающего метода лечения, ретрансплантации легких.

Так, по данным мировой статистики, с 2000 года на долю ретрансплантаций легких выпадает 3-5% от всех операций по поводу трансплантации легких, а количество пациентов, которым показана данная операция, составляет около 200 человек в год.

Однако, помимо показаний к ретрансплантации, которые будут все чаще выявляться у пациентов, по мере увеличения количества трансплантаций, не стоит забывать и о высоких рисках, которые несет за собой данная операция. Для минимизации данных рисков необходимо проводить тщательный отбор потенциальных кандидатов для ретрансплантации. Так, по мировым данным, худшие результаты после повторной трансплантации легких отмечаются у следующих категорий пациентов: пожилые люди, женщины, реципиенты, которым потребовалась ретрансплантация в течение первого года, истощенные пациенты, пациенты с результатом теста 6-минутной ходьбы менее 400 метров, пациенты, получающие внутривенную антибиотикотерапию более 2 недель перед ретрансплантацией.

Цель:

Оценить методику и результаты первой ретрансплантации легких, выполненной в НМИЦ ТИО им.ак. В.И.Шумакова.

Материалы и методы:

Пациенту Ш., в 2017г. в возрасте 57 лет выполнена двусторонняя трансплантация легких по поводу ХОБЛ. Пациент выписан на 28-е сутки после трансплантации в стабильном состоянии. Регулярно наблюдался, длительное время состояние пациента сохранялось стабильно удовлетворительным. Параметры функции внешнего дыхания: ФЖЕЛ 2,95л (82%), ОФВ1 2,40л (83%). Проводилась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия по схеме такролимус, микофенолата мофетил, метилпреднизолон. В сентябре 2022 установлен диагноз хронической дисфункции трансплантированных легких 3 степени (ОФВ 49%). Несмотря на проводимое лечение, коррекцию иммуносупрессивной терапии, состояние с отрицательной динамикой в виде прогрессивного снижения дыхательных объемов.

С февраля 2025 года хроническая дисфункция 4 степени (ОФВ1 0,55л (20%)), в связи с чем принято решение о постановке в лист ожидания на ретрансплантацию. В рамках подготовки к ретрансплантации проведено 3 сеанса плазмафереза. 17.02.2025, в возрасте 62 лет, выполнена ретрансплантация правого легкого в условиях вено-артерио-венозного ЭКМО. Период ишемии трансплантата составил 9 часов 0 минут.

Пациент выписан на 72 сутки в стабильном состоянии. По данным спирографии через 1,5 месяца после трансплантации ФЖЕЛ: 1,99л(56%); ОФВ1: 1,27л(46%); признаков дисфункции правого легочного трансплантата не отмечается. При контрольном обследовании через 3 месяца параметры ФВД: ФЖЕЛ - 2,27л (67%); ОФВ1 1,58л (57%). На настоящий момент период наблюдения после ретрансплантации правого легкого составляет 7 месяцев, признаков дисфункции трансплантированных легких, бронхальных или инфекционных осложнений не отмечалось.

Результаты:

Спустя 7 месяцев после проведения ретрансплантации правого легкого от посмертного АВ-0 совместимого донора можно смело заявить, что результат выполненного оперативного вмешательства можно считать успешным. Пациент находится в удовлетворительном, стабильном состоянии, жалоб, связанных с дыхательной системой, не предъявляет.

Заключение:

Неуклонный рост количества ежегодно выполняемых трансплантаций легких и увеличение количества реципиентов на разных сроках наблюдения после трансплантации приводит к все более частому диагностированию тяжелой дисфункции. Ретрансплантация является безальтернативным методом лечения данного состояния. Демонстрация данного клинического наблюдения подтверждает практическую возможность и эффективность ретрансплантации как метода лечения состояния терминальной дисфункции трансплантированных легких. Необходимо отметить важность правильного подбора реципиента для ретрансплантации. Неверный подбор потенциального реципиента, большое количество факторов риска могут привести к развитию осложнений, в том числе фатальных, что недопустимо в условиях дефицита донорских органов и постоянно растущего числа нуждающихся в них.

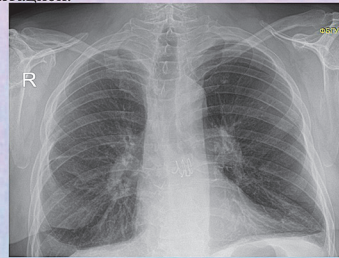
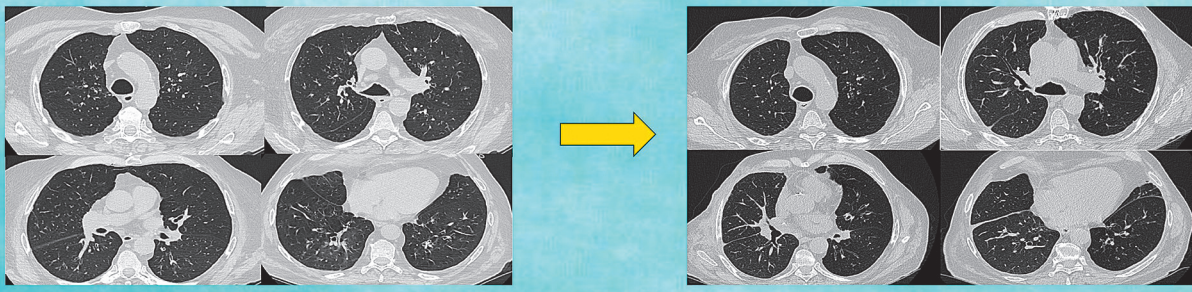


Рис. 1. Рентгенография легких после выполнения ретрансплантации

Рис. 2. КТ органов грудной клетки до ретрансплантации и после



Отсроченное закрытие брюшной полости с использованием вакуум-ассистированной лапаростомии при трансплантации печени у детей малого веса

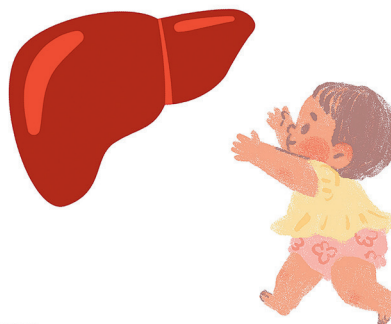
Сафарова Ю.А.¹, Монахов А.Р.^{1,2}, Мещеряков С.В.¹, Шадрина Е.М.¹, Болдырев М.А.¹, Азизулла Х.¹, Юсуф Н.М.¹, Готье С.В.^{1,2}

¹ ФГБУ "НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России, Москва

Введение

Применение трансплантатов больших размеров (large-for-size graft) при трансплантации печени детям с низкой массой тела (<7 кг) сопряжено с высоким риском развития абдоминального компартмент-синдрома (АКС), обусловленного недостаточным объемом брюшной полости.



Цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность методики отсроченного закрытия брюшной полости с использованием вакуум-ассистированной лапаростомии (VAC) у пациентов с большим GRWR и Thickness ratio

Методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование за период с декабря 2022 по апрель 2025, включившее 16 детей с медианой возраста 6 месяцев (от 3 до 9), массой тела 6,4 кг (4,3–7,3 кг) и медианой PELD 22,5 (7–47).

Цифры	Медиана	16 пациентов с прогнозируемым LFS и ACS
Возраст	6 месяцев	Диапазон от 3х до 9ти месяцев
Вес реципиента, кг	6,4	4,3 – 7,3
PELD	22,5	От 7 до 47
Масса трансплантата, г	304	От 190 до 415
GRWR, %	4,7	3,6 – 7,1
Диагнозы, количество реципиентов	Атрезия жёлчных путей, 14	синдром Алажиля, 2

Результаты

Окончательное закрытие брюшной стенки достигнуто в медиане на 10-е сутки (от 7 до 27 дней).

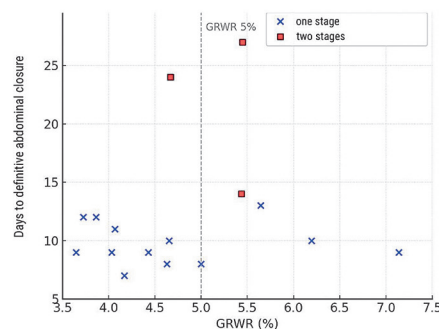


Безопасность

Отсутствие АКС
Методика VAC не сопровождалась развитием абдоминального компартмент-синдрома

Без инфекций
Инфекционные осложнения не зафиксированы

Сохранность графта
Потери трансплантата не отмечено



Выводы

VAC-лапаростомия является безопасной и эффективной методикой предотвращения абдоминального компартмент-синдрома у детей с малой массой тела и большим относительным размером трансплантата.

Данная техника позволяет избежать редукции трансплантата и сопровождается минимальной частотой осложнений

Методика обеспечивает благоприятные результаты трансплантации с полным закрытием брюшной стенки у всех пациентов





Анализ гаплотипов полиморфных локусов rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена TGFB1 у детей с фиброзом печени

О. М. Цирульникова^{2,1}, Р. М. Курабёнова¹, О. Е. Гичкин^{1,2}, И. Е. Пашкова¹, О. П. Шевченко^{1,2}, С. В. Готье^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

ВВЕДЕНИЕ

Важным регулятором развития фиброза печени является трансформирующий фактор роста-β1 (TGF-β1), уровень которого в тканях может зависеть от многих факторов, в том числе и определяться генетически. Полагают, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена TGFB1 могут быть связаны с развитием фиброза печени. Анализ распределения частот аллелей и гаплотипов ОНП гена TGFB1 - rs1800469, rs1800470, rs1800471 у детей с фиброзом печени в исходе врожденных и приобретенных заболеваний гепатобилиарной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 107 детей в возрасте от 3 до 73 (медиана – 8) месяцев, 45 мальчиков и 62 девочки, у которых диагностирован фиброз печени в соответствии с критериями шкалы METAVIR. Группа сравнения состояла из 199 здоровых лиц в возрасте 32,7±9,6 лет, из них 78 мужчин и 121 женщина. ОНП определяли в геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот аллелей исследованных ОНП гена TGFB1 представлены на рисунке 1, причем распределение rs1800469 и rs1800471 у детей с фиброзом печени и здоровых лиц не различалось.

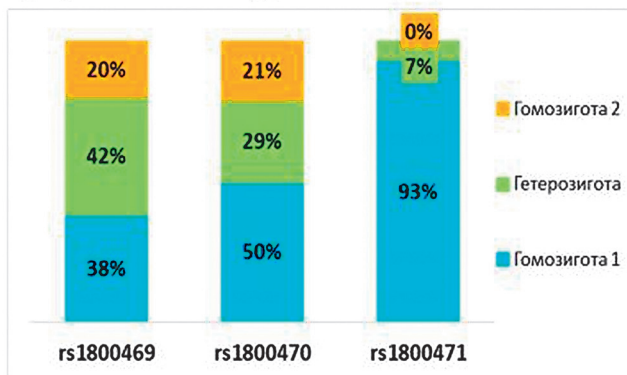


Рисунок 1. Встречаемость генотипов ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена TGFB1 у детей-реципиентов с фиброзом печени

Достоверные различия выявлены для rs1800470: у детей с фиброзом печени в 1,6 раза реже, чем у здоровых лиц встречался гетерозиготный генотип TC, $p=0,0236$ (рис.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

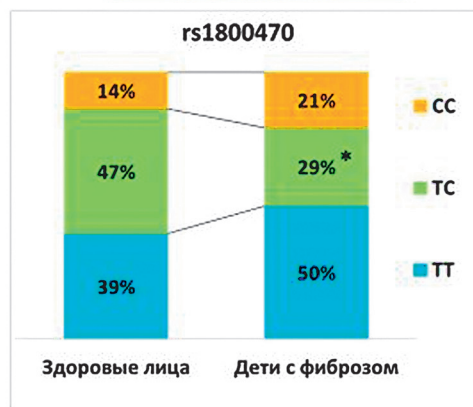


Рисунок 2. Встречаемость генотипов ОНП rs1800470 гена TGFB1 у здоровых лиц и детей-реципиентов с фиброзом печени

Анализ неравновесия по сцеплению показал сцепленное наследование 3-х пар изученных ОНП у здоровых лиц, тогда как у детей с фиброзом сцепленное наследование выявлялось лишь в паре rs1800469-rs1800470 ($p=0,0402$).

В обследованных группах детей с фиброзом и здоровых лиц наблюдалось 5 основных гаплотипов (сочетаний изученных ОНП) с частотой встречаемости более 1%. В сравниваемых группах наблюдались достоверные различия в частотах встречаемости 2-х гаплотипов: у детей с фиброзом гаплотипы - T-T-G и C-C-G (соотв. rs1800469, rs1800470, rs1800471), наблюдались чаще в 6,03 (ДИ 3,06 – 11,89, $p < 0,0001$) и 3,71 (ДИ 1,94 – 7,08, $p=0,0001$) раза, чем у здоровых лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные различия в распределении генотипа TC rs1800470, а также гаплотипов T-T-G и C-C-G rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена TGFB1 у детей с фиброзом печени и здоровых лиц позволяют предполагать связь носительства указанных генетических вариантов с развитием фиброза печени, что важно для понимания патогенеза фиброза и может иметь значение при разработке диагностических панелей.

ЛИТЕРАТУРА

- Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004;18(7):816-827.
- de Brito WB, Queiroz MAF, da Silva Graça Amoras E, et al. The TGFB1 -509C/T polymorphism and elevated TGF-β1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020;225(5):152002. doi:10.1016/j.imbio.2020.152002
- Ge YZ, Wu R, Lu TZ, et al. Combined effects of TGFB1 +869 T/C and +915 G/C polymorphisms on acute rejection risk in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0093938

«ПЭТ/КТ диагностика ишемического повреждения трансплантата печени с использованием РФЛП 18F-MISO»

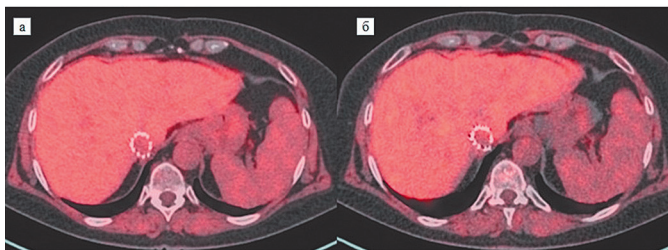
Тилеубергенов И.И., Герасимова О.А., Жуйков В.Н.,
Шералиев А.Р., Иванова А.А., Станжевский А.А., Гранов Д.А.
ФГБУ РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова
Санкт-Петербург

Введение: для диагностики перфузионных нарушений трансплантата печени требуется ангиографическое исследование с флуометрией в стационарных условиях, поскольку неинвазивные методы диагностики зачастую малоинформативны. На основании данных исследований и опыта применения РФЛП 18F-MISO в онкологии авторы предположили возможность неинвазивной ПЭТ/КТ для выявления гипоксии в трансплантате печени.

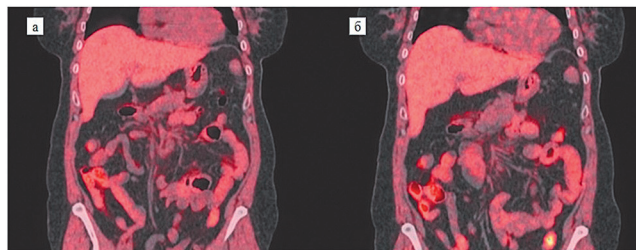
Материалы и методы: обследовали 12 реципиентов, наблюдавшихся амбулаторно в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова в различные сроки после трансплантации печени (ТП). Из них 9 женщин и 3 мужчины. Средний возраст $49,8 \pm 5,9$ лет, средний срок после трансплантации печени $8,0 \pm 6,8$ лет (от 1,5 до 18 лет). На момент исследования функция трансплантата у всех была удовлетворительной. Всем пациентам накануне ПЭТ/КТ выполнена оценка фиброза на аппарате Fibroskan-430Mini (Франция) и рассчитан индекс фиброза Fib4. Исследование проводили в 2 этапа на аппаратах ПЭТ/КТ Discovery 690 (GE, США) и ПЭТ/КТ Biograph mCT40 (Siemens, ФРГ): через 90 мин после введения РФЛП по стандартному протоколу «все тело», через 180 мин после инъекции осуществлялось ПЭТ/КТ сканирование брюшной полости в течение 15 мин, непосредственно перед ПЭТ/КТ внутривенно вводили диагностическую дозу 18F-MISO из расчета 4 МБк /1 кг массы тела. РФЛП «18F-фтормизонидазол» произведен в РНЦРХТ.

Результаты: Индекс Fib 4 $1,38 \pm 0,35$ соответствовал F0, по фиброскану лишь у 2 реципиентов был фиброз F2-3 ст. в срок более 5 лет после ТП. Полученные изображения трансплантата печени не позволяют однозначно судить о наличии или отсутствии гипоксии в тканях печени. У большинства пациентов произошло физиологическое выведение РФЛП со снижением SUV от 90 мин к 180 мин. SUV средней печени составил $1,94 \pm 0,39$ к 90 мин, и $1,98 \pm 0,49$ к 180 мин ($p > 0,05$). Однако, у 4 пациентов через 180 мин после введения 18F-MISO значения SUV не уменьшились, а увеличились, что может свидетельствовать о наличии гипоксии.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего накопления данных с целью верификации различий нормальной и ишемизированной ткани печени, а также оценки индивидуальной динамики в каждом конкретном клиническом случае.



Аксиальные совмещенные изображения ПЭТ/КТ с 18 F-FMISO: а — через 90 мин; б — через 180 мин. Диффузное накопление препарата в печени. На 180-й мин более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й мин



Корональные совмещенные изображения ПЭТ/КТ с 18 F-FMISO: а — через 90 мин; б — через 180 мин. Диффузное накопление препарата в печени. На 180-й мин более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й мин.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ РЕДКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Семченко С.Б.^{1,2}, Крашенинин Д.В.¹, Попов И.Б.^{1,2}, Вихарева Л.В.², Рыбалова В.А.², Овчинников Е.Н.¹, Хамитова А.А.¹, Григоров Е.В.¹, Морозов П.Д.²

1. ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №1 г. Тюмень
2. ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет»

Цель

Представить клинический случай эндоваскулярного лечения крайне редкого осложнения — артериовенозной фистулы (АВФ), развившегося в отдаленном периоде после ортотопической трансплантации печени (ОТП).

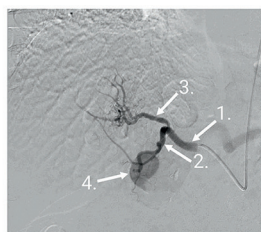
Актуальность

ОТП остается единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности, портальной гипертензией. Особое значение имеет ранняя диагностика и коррекция послеоперационных осложнений, которые могут привести к дисфункции и потере трансплантата.

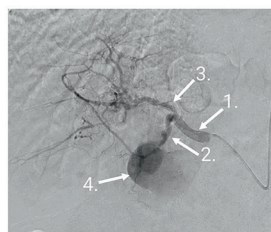
Материалы и методы

Описан клинический случай развития и лечения АВФ у пациента после ОТП (Пациент К. на момент ОТП 43 года. Диагноз: Цирроз печени с высокой гистологической активностью на фоне хронического вирусного гепатита С (генотип 1в). Стойкий вирусологический ответ на противовирусную терапию. Тяжелая портальная гипертензия, осложненная многократными эпизодами желудочных кровотечений. Состояние после эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода, операции Пациора). 19.08.2020 выполнена ОТП по классической методике. Функция трансплантата была первичная, ранняя реабилитация своевременная. Пациент выписан на 21-е сутки после операции для последующего динамического контроля. Через 11 месяцев после трансплантации у пациента при амбулаторном визите выявлены явления цитолиза (АСТ 115,5, АЛТ 112,4, ГГТ 114,9 ед/л), гипербилирубинемия и холестаз (пр. билирубин 45,1 мкмоль/л, ЩФ 124,1 ед/л). Уровень такролимуса в крови 7,6 нг/мл. УЗДГ печени: умеренные диффузные изменения трансплантата печени.

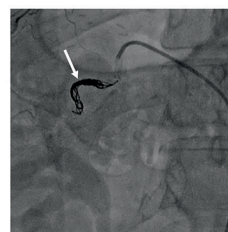
Скоростные показатели кровотока в системеворотной вены повышены за счет артериального сброса. Кровоток по печеночной артерии, с признаками стенозирования (печеночная артерия проходима - 0,35см, скорость кровотока в воротах 1,76 м/с, IR-0,66, в дистальных отделах 0,56 м/с, IR-0,41). Учитывая ультразвуковые находки, выполнена селективная ангиография чревного ствола и общей печеночной артерии: в месте отхождения собственной печеночной артерии отмечается сужение просвета до 30%. Из системы желудочно-двенадцатиперстной артерии визуализируется артериовенозная фистула с диаметром приносящего сосуда до 3,2 мм, диаметр венозного сегмента до 17,5 мм. 30.08.2021 проведена эмболизация артериовенозного свища, по микрокатетеру в просвет желудочно-двенадцатиперстной артерии поочередно установлены 2 микроспирали: Stryker Target (8mm x 30mm) и Stryker Target (9mm x 20mm). При контроле определяется минимальный сброс на уровне АВ-фистулы.



1. a. hepatica communis
2. a. gastro-duodenalis



3. a. hepatica propriae
4. v. portae



Спиральи-эмболы в а. gastro-duodenalis

Результаты

Через сутки после операции на УЗДГ контроле сброса нет, признаков стенозирования печёночной артерии не отмечается. В динамике на 4-е сутки отмечено снижение уровня в печеночных трансаминазах (АСТ 38,5 АЛТ 84,4 ед/л), достигнута нормализация уровня билирубина (общий билирубин 10.5 мкмоль/л, прямой билирубин 3,9 мкмоль/л).

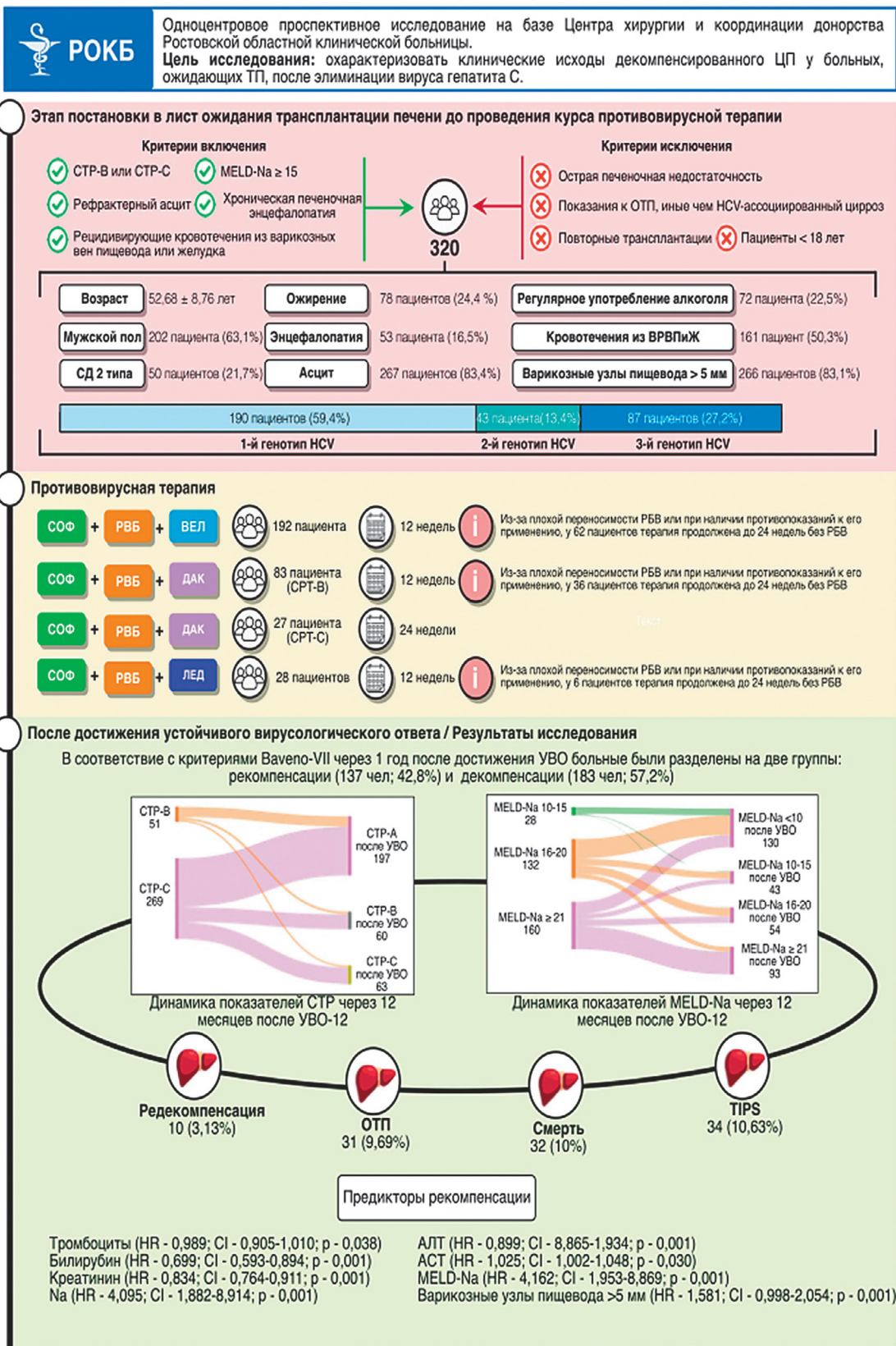
Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность эндоваскулярной диагностики и лечения редких сосудистых осложнений. Своевременное успешное восстановление артериальной перфузии печени улучшило прогноз функционирования печеночного трансплантата и качество жизни реципиента.



Рекоменсация цирроза печени после эрадикации HCV у больных, ожидающих трансплантацию печени

Пак Е.С., Коробка В.Л., Пасечников В.Д., Коробка Р.В. (2025, г. Ростов-на-Дону)



Выводы

- По результатам исследования у больных с декомпенсированным ЦП имеется шанс для развития рекомпенсации ЦП с последующим исключением из ЛО ТП.
- Вероятно, для этих категорий пациентов существуют «критические точки возврата и невозврата».
- Обратимость повреждений печени - длительный процесс, а наступившая рекомпенсация ЦП требует динамического мониторинга в связи с риском редекомпенсации и повторным включением в ЛО ТП.
- Стабильная рекомпенсация ЦП с последующим исключением пациентов из ЛО ТП позволяет в провести эту операцию тем категориям пациентов, которые более близки к «критической точке невозврата» условиях дефицита органа для ТП.



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТЕАТОЗА И ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Марченко Н.В.^{1,2}, Герасимова О.А.¹, Тилеубергенов И.И.¹

1. ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А. М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург.
2. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург.

ВВЕДЕНИЕ/ЦЕЛЬ

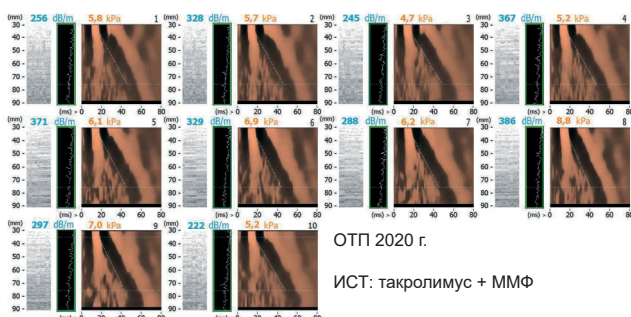
Рациональная поддерживающая иммуносупрессивная терапия позволяет обеспечить долгосрочную продолжительность жизни пациентов, перенесших трансплантацию печени (ТП). Однако, развитие не только фиброза, но и стеатоза негативно влияет на жизненный прогноз, поэтому своевременная диагностика с целью минимизации их прогрессирования представляется актуальной проблемой. Целью исследования стала оценка частоты и распространенности различных стадий фиброза и стеатоза печени у пациентов после ТП в зависимости от сроков наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В скрининговое исследование включено 139 реципиентов посмертного трансплантата печени с его удовлетворительной функцией, наблюдаемых в РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова. Соотношение мужчин и женщин в группах было сопоставимо. Пациенты были распределены по группам в зависимости от сроков после ТП: I) до 5 лет – 59; II) от 5 до 10 лет – 30; III) более 10 лет – 50 пациентов. Средний возраст составил 52,1±12,9 лет. Оценка жесткости печени методом транзientной эластографии и контролируемого параметра затухания (CAP) проводилась на аппарате Fibroskan-430Mini (Франция). Учитывались антропометрические данные: рост и вес пациента для расчёта индекса массы тела (ИМТ). Статистическую обработку проводили с помощью Statistica for Windows, v. 13.

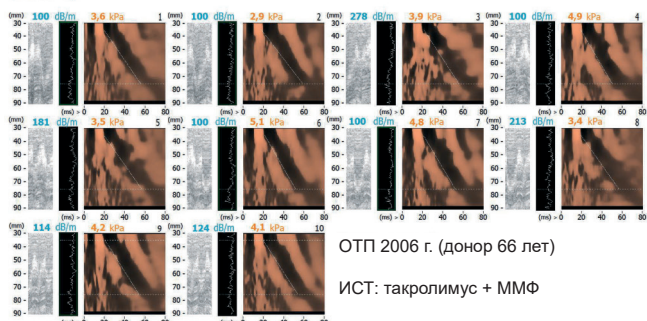
Пациент К.,
1996 г.р.
Диагноз:
ПСХ/АИГ

Q1R	CAP (dB/m)	медиана	E (kPa)	медиана	Q1R	Вес 101 кг	Рост 180 см
45	293	5,8	1,4	24%	ИМТ = 32,2		



Пациент М.,
1975 г.р.
Диагноз:
болезнь Вильсона

Q1R	CAP (dB/m)	медиана	E (kPa)	медиана	Q1R	Вес 90 кг	Рост 175 см
121	208	4,9	1,3	27%	ИМТ = 29		



РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний ИМТ 26,4±4,1 кг/м² (избыточный вес), достоверных различий между группами не обнаружено. Ожирения 3 степени не выявили, ожирение 2 степени у 2 пациентов из первой и второй групп. Доля пациентов с ожирением 1 степени оказалась 10,2% в I группе, 12,4% во II группе и 10% в III группе. Распространенность стеатоза в исследуемых группах достоверно не отличалась: I гр. - 212,5±51,7 дБ/м, II гр. - 227,3±55,3 дБ/м, III гр. - 221,7±51,7 дБ/м. Однако частота выявления стеатоза 2 степени нарастала с увеличением сроков наблюдения: от 3,4% в I группе, до 6,7% и 10% во II и III группах соответственно. Стеатоз 3 степени встречался с нарастающей частотой от 8,5% в I группе, до 16,7% во II группе, и 16% в III группе.

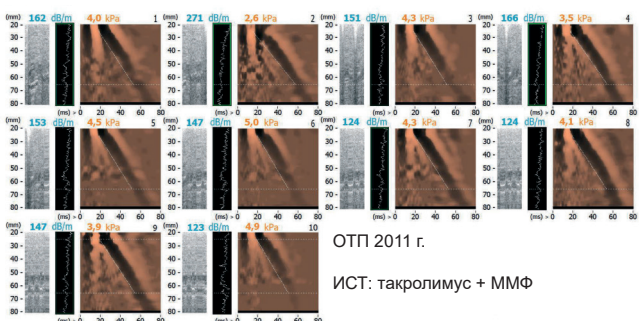
Средняя жесткость печени нарастала по мере увеличения сроков наблюдения после ТП: 6,8±4,6 кПа, 7,26±6,4 кПа и 8,2±5,3 кПа, в I, II и III группах соответственно. При этом у 5 (10%) пациентов, живущих более 10 лет после ТП выявлен фиброз 4.

ВЫВОДЫ

Метод транзientной эластографии позволяет выявлять стеатоз и фиброз трансплантата печени у пациентов со стабильной его функцией в различные сроки после ТП. Необходимы дальнейшие обследования реципиентов для выявления факторов риска прогрессирования стеатоза и фиброза печени.

Пациентка М.,
1958 г.р.
Диагноз:
вирусный гепатит С

Q1R	CAP (dB/m)	медиана	E (kPa)	медиана	Q1R	Вес 69 кг	Рост 170 см
35	152	3,9	0,8	21%	ИМТ = 23,9		



ЛИТЕРАТУРА

- Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: A meta-analysis. PLoS One. 2017;12(9):e0185192. doi: 10.1371/journal.pone.0185192.
- Lazarus J.V., Castera L., Mark H.E. et al. Real-world evidence on non-invasive tests and associated cut-offs used to assess fibrosis in routine clinical practice. JHEP Rep. 2023; 5(1): 100596. doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100596.
- Liukkonen V., Semenova M., Hyvärinen K. et al. Genetic Risk Factors for Steatotic Liver Disease After Liver Transplantation. Liver Int. 2025; 45(4): e70067. doi.org/10.1111/ivl.70067
- Martínez-Arenas L., Vainixa C., Conde I. et al. FibroScan compared to liver biopsy for accurately staging recurrent hepatic steatosis and fibrosis after transplantation for MASH. Liver Int. 2024;44(12):3174-3182. doi: 10.1111/ivl.16085.
- Valente G., Rinaldi L., Moggio G., Piai G. Point shear wave elastography and vibration controlled transient elastography for estimating liver fibrosis in a cohort of liver transplant patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24(13): 7357-7365. doi: 10.26355/eurrev_202007_21903.



АНАЛИЗ ПЕРИТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ЗА 5 ЛЕТ РАБОТЫ ФИЛИАЛА

Лялюев А.М.^{1,2}, Галеев Ш.Р.¹, Сапожников А.Д.^{1,2},
Бондаренко В.А.¹, Сахарова Л.А.¹, Воробьева М.В.¹

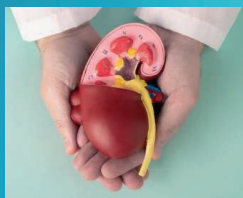
¹ Филиал ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Волжский

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Волгоград

Актуальность. Трансплантация почки по сравнению с двумя другими вариантами имеет наилучшие результаты в плане продолжительности жизни (увеличивая ее в 1,5–2 раза по сравнению с другими вариантами заместительной почечной терапии) и ее качества. Гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД) может использоваться в трансплантации почки как промежуточная терапия перед пересадкой органа или во время острого почечного повреждения трансплантата после операции.



Материалы и методы. За 5-летний период в клинике филиала ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в г. Волжском (далее – Филиал) выполнено 211 нефротрансплантаций. Непосредственно перед трансплантацией в качестве предоперационной подготовки 43 (20,37% от общего количества нефротрансплантаций) потенциальным реципиентам была проведена процедура ГД по редуцированной программе без системной антикоагуляции пациента продолжительностью от 60 мин до 2ч. 45 мин. При проведении процедуры использовался бикарбонатный концентрат Bibag5008 и кислотный концентрат с пониженным содержанием калия AF-80 /БК-8С/2/ (K+ 2,0; Na+ 138; Ca++ 1,5; Mg++ 0,5; Cl- 106; CH3COO- 6,0; глюкоза 5,55 ммоль), гемофильтры использовались серии FX Fresenius, форсировался поток диализата до 700-1000 мл/мин и «сухой» вес пациента увеличивался примерно на 2%. ГД перед трансплантацией был показан преимущественно реципиентам от посмертного донора, количество их составило 37(17,53%) пациентов. При выполнении родственной нефротрансплантации 78(36,97%) пациентам, как правило, за сутки выполнялся ГД в модальности онлайн гемодиализации (ГДФ) в режиме постдилюции по стандартной программе с использованием кислотного концентрата с пониженным содержанием калия. Соответственно проведение ГД непосредственно перед операцией потребовалось лишь 7(3,32%) пациентам. В послеоперационном периоде заместительная почечная терапия (ЗПТ) проводилась 51(24,17%) пациенту, 42(19,9%) пациентам после аллотрансплантации почки от посмертного донора и 9(4,27%) пациентам от родственного донора. 3-ем пациентам педиатрического профиля выполнены 2 трансплантации от родственного и одна от посмертного доноров, которым потребовалось проведение ГД только за сутки перед операцией. При проведении в регионе уникальной операции симультанной трансплантации печени и почки п/о так же потребовалась ЗПТ в виде ГД. Кроме того, ЗПТ в п/о периоде в виде ГД была необходима пациенту после впервые выполненной в регионе ортотопической трансплантации сердца, за отчетный период 5(14,7%) реципиентам сердца из 34 был показан данный вид ЗПТ.



Выводы: в Филиале при трансплантации почки 169 пациентам необходимо было проведение ЗПТ в виде ГД за сутки до операции или непосредственно перед операцией, а так же в п/о периоде, что составляет **80,09%** от всех трансплантированных пациентов. 132 пациентам получающим гемодиализ в Филиале была выполнена нефротрансплантация, что составляет **62,55%** от общего количества выполненных трансплантаций почки.

ОПТИМАЛЬНАЯ МЕТОДИКА ИМПЛАНТАЦИИ

ТУННЕЛЬНЫХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ КАТЕТЕРОВ ПАЦИЕНТАМ,

ПОЛУЧАЮЩИМ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ, ПРИ ОККЛЮЗИИ ВНУТРЕННИХ ЯРЕМНЫХ ВЕН.



МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
БОЛЬНИЦА 52

Шахов Н.Л., Трушкин Р.Н., Вторенко В.И., Богодаров М.Ю., Евдокимова А.А.
ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» г. Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ

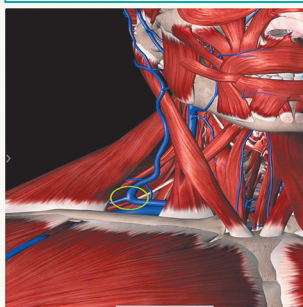
Пациентам с хронической почечной недостаточностью (ХПН) для проведения гемодиализа (ГД) необходим сосудистый доступ, который может обеспечиваться с помощью артерио-венозной фистулы (АВФ), синтетического сосудистого протеза (ССП) или туннельного центрального венозного катетера (тЦВК). Согласно современным рекомендациям, использование тЦВК менее предпочтительно, однако в определённых клинических случаях этот вид сосудистого доступа является единственно возможным. Наличие у пациентов сопутствующей патологии, ограничивающей возможности формирования сосудистого доступа, а также риск осложнений, связанных с установкой тЦВК в некоторых локализациях, заставляют искать альтернативные методики и локализации сосудистого доступа у пациентов, получающих ГД.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

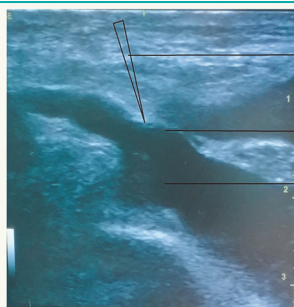
Оценка клинической эффективности и безопасности нового способа установки тЦВК в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены у пациентов, находящихся на лечение программным гемодиализом, в сравнении с традиционным методом имплантации тЦВК во внутреннюю яремную вену.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 164 пациента. В группу 1 (основная) вошли 82 пациента с имеющейся окклюзией внутренней яремной вены, которым была выполнена постановка тЦВК в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены, во 2 (контрольную) - 82 пациента с тЦВК, установленным стандартным методом во внутреннюю яремную вену. В данных группах оценивались результаты функционирования катетера, количество и структура осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде, а также возможность создания долговременного доступа (АВФ) на стороне ранее установленного тЦВК.



Анатомия угла (места) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены



УЗ – визуализация угла (места) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены

Направление пункции иглы и последующей установки катетера
Угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены
Подключичная вена

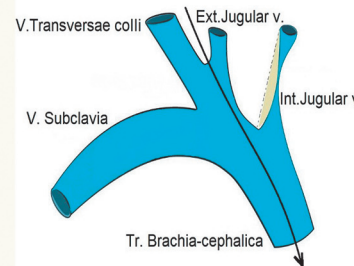


Схема направления металлического проводника и последующей установки тЦВК

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с тЦВК установленным по новой методике обеспечивалась эффективность гемодиализа равная таковой в контрольной группе. Скорость потока (Me [IQR]) по тЦВК составила 300 [290; 300] мл/мин, показатели забора и возврата крови по установленному катетеру: 140 [140; 150] мм.рт.ст и -140 [-140; -130] мм.рт.ст соответственно; показатель индекса адекватности гемодиализа Kt/V в основной и контрольной группах составил 1,60 [1,40; 1,60] (p=0,329). Частота и структура осложнений, как интраоперационных, так и в раннем и позднем послеоперационном периоде в группах также не различались. В обеих группах со схожей частотой (у 54,9% в основной группе и 53,7% - в контрольной (p=0,875)) формировались АВФ, у большинства пациентов сохранялась возможность установки АВФ на стороне тЦВК.

Показатели (1-й диализ после постановки)	Группа (1 vs 2)		p	Показатели	Группа (1 vs 2)		p	Показатели	Группа (1 vs 2)		p
	Группа 1	Группа 2			Группа 1	Группа 2			Группа 1	Группа 2	
Скорость потока крови по катетеру, мл/мин, Me [IQR]	300,00 [290,00; 300,00]	300,00 [290,00; 300,00]	0,286	Расположение тЦВК, абс. (%)	слева 4 (4,9%)	0 (0,0%)	0,120	Кровотечения при установке тЦВК/в 1-е сутб, абс. (%)	4 (4,9%)	4 (4,9%)	1,000
Сопrotивление по катетеру на возврат крови, мм.рт.ст., Me [IQR]	140,00 [140,00; 150,00]	140,00 [140,00; 150,00]	0,386		справа 78 (95,1%)	82 (100,0%)			8 (9,8%)	6 (7,3%)	
Сопrotивление по катетеру на забор крови, мм.рт.ст., Me [IQR]	-140,00 [-140,00; -130,00]	-140,00 [-140,00; -120,00]	0,436	Артерио-венозные фистулы, абс. (%)	45 (54,9%)	44 (53,7%)	0,875	Повреждение артерии, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1,000
Kt/V - индекс, Me [IQR]	1,60 [1,40; 1,60]	1,60 [1,40; 1,60]	0,329		АВФ на стороне катетера, абс. (%)	33 (73,3%)			33 (75,0%)	0,857	
								КАИМ, 6 месяцев, абс. (%)	5 (6,1%)		5 (6,1%)
								Тромбоз просвета катетера, замена катетера, абс. (%)	3 (3,7%)	3 (3,7%)	1,000

Характеристики эффективности гемодиализа (1-й диализ после постановки тЦВК) в группах.

Показатели установки артерио-венозных фистул в группах пациентов.

Структура и частота осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный альтернативный способ постановки тЦВК для проведения гемодиализа может использоваться у пациентов со стенозом внутренней яремной вены и позволяет избежать постановки тЦВК в подключичную или общую бедренную вены. Для пациентов с ограниченным сосудистым доступом, которым планируется в будущем сформировать артерио-венозную фистулу или SSP на верхней конечности, постановка тЦВК по предложенной методике позволяет сохранить подключичную вену от механического повреждения и стеноза. Также данная методика позволяет избежать имплантации тЦВК в общую бедренную вену, сохраняя тем самым в будущем место для имплантации SSP на бедро, и, как следствие, наружную подвздошную вену, тем самым сохраняя возможность пересадки почки на данную сторону.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Контакт: Шахов Николай Леонидович
+7 (926) 212-81-14 e-mail: nick-graft@rambler.ru



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ДЕТЯМ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ: КОГДА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СПАСАЕТ ЖИЗНЬ

Сайдулаев Д.А., Карапатьян А.Р., Жариков А.А., Карташев А.А., Садовников С.В., Гаджиева П.М., Бердников Г.В.

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

1 Введение

В педиатрической практике в ряде случаев возникает острая необходимость в трансплантации почки. Связано это, как правило, с наличием множественных сочетанных аномалий развития различных органов и систем, что в свою очередь проявляется задержкой физического и нервно-психического развития у детей на фоне ХБП, исчерпанными возможностями для формирования доступа для заместительной почечной терапии методами гемо- или перитонеального диализа, а также отягощенным хирургическим анамнезом. В ситуациях с прогрессирующим ухудшением общего состояния у детей с множественными аномалиями развития и ХБП трансплантация почки является жизнеспасающей операцией.

2 Материалы и методы

В период с октября 2017г по апрель 2025г в хирургическом отделении №1 «ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнено 26 трансплантаций почек детям с множественными аномалиями развития и терминальной стадией ХБП (14 мальчиков, 12 девочек). Средний возраст реципиентов на момент трансплантации почки составил $6,5 \pm 5,3$ лет. Из них 21 от посмертного донора, 5 – от живого родственного донора, из них 3 от живого родственного АВ0-несовместимого донора. У 1 пациента выполнена симультанная трансплантация печени и почки, еще 3 пациентам выполнена ретрансплантация почки. Период наблюдения в посттрансплантационном периоде за реципиентами составил от 1 месяца до 6 лет.

Период исследования	Октябрь 2017 г. - Апрель 2025 г.
Общее количество трансплантаций	26
Распределение по полу	
• Мальчики	14 (53,8%)
• Девочки	12 (46,2%)
Средний возраст реципиентов	$6,5 \pm 5,3$ лет
Тип донора	
• Посмертный донор	21 (80,8%)
• Живой родственный донор	5 (19,2%)
- из них АВ0-несовместимые	3 (60%)
Особые виды трансплантации	
• Симультанная трансплантация печени и почки	1 (3,8%)
• Ретрансплантация почки	3 (11,5%)
Период наблюдения после трансплантации	1 месяц - 6 лет

Табл. 1. Характеристики реципиентов

3 Результаты исследования

У всех пациентов на предтрансплантационном этапе выявлено сочетание множественных врожденных пороков развития с терминальной стадией ХБП, в том числе весьма редкие.

Врожденный порок развития	Количество пациентов
Spina bifida	5 (19,2%)
Врожденные пороки развития ЦНС	5 (19,2%)
Синдром краниокаудальной регрессии	4 (15,4%)
Синдром Пруне-Белли	1 (3,8%)
Синдром Клиппеля-Фейля	1 (3,8%)
Врожденные пороки развития ЦНС с фармако-резистентной эпилепсией	1 (3,8%)

Табл. 2. Сочетание множественных врожденных пороков развития с терминальной стадией хронической болезни почек.



Рис. 1. Основные причины терминальной стадии ХБП.

У всех пациентов отягощенный хирургический анамнез ввиду множественных оперативных вмешательств, связанных с коррекцией пороков развития или с формированием постоянного доступа для заместительной почечной терапии.



Рис. 2. Исчерпанный доступ для заместительной почечной терапии. Двухпросветный диализный катетер в плечевой вене реципиента (А), Синдром краниокаудальной регрессии (Б). Вариант оптимального хирургического доступа у реципиента малых антропометрических параметров (В).

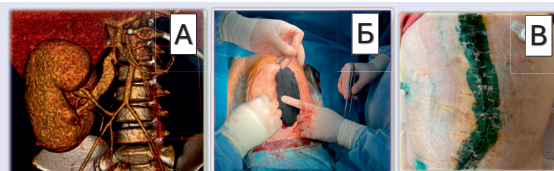


Рис. 3. Трансплантация почки ребенку с атрезией нижней полой вены (А). Отсроченное закрытие раны в связи с диспропорцией размеров трансплантата почки и брюшной полости реципиента, профилактика компартмент-синдрома с помощью вакуумной лапаростомы (Б). Операционная рана спустя 14 дней после закрытия вакуумной лапаростомы (В).

Функция трансплантата у 22 реципиентов немедленная, оптимальный уровень азотемии достигнут в течение 5 дней. У 4 реципиентов - отсроченная функция трансплантата, оптимальный уровень азотемии достигнут в течение 30 дней. У 3 реципиентов отмечено восстановление двигательной функции нижних конечностей, сниженной до трансплантации почки на фоне общей гипотонии. В период наблюдения функция трансплантата у всех реципиентов оставалась удовлетворительной.

4 Заключение

Трансплантация почки детям с множественными аномалиями развития относится к разряду жизнесберегающих, требует скрупулезной предоперационной подготовки, высокой точности хирургической техники и тщательного мультидисциплинарного подхода в посттрансплантационном периоде. Результаты трансплантации почки детям с множественными аномалиями развития и ХБП сопоставимы с результатами трансплантации у детей с изолированной ХБП.

Нарушение липидного обмена у реципиентов после аллотрансплантации почки: стратификация риска и возможное управление

Шапутько Д.Н., Кургузова Е. М., Головина Т.С., Печерина Т.Б., Пименова Т.А., Барбараш О.Л., Голубовская Д.П., Филиппова А.Д., Чащина К.Е.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

→ **Цель** Определить распространенность и степень тяжести нарушений липидного обмена у реципиентов после аллотрансплантации почки (АТП)

→ Материалы и методы

В проспективное когортное клиническое исследование последовательно включено 369 пациентов, которым была проведена АТП на базе КОКБ им С.В. Беляева, с последующим первичным обращением в НИИ КПССЗ. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Выборка исследования была представлена в большей степени мужчинами - 56% (n=207), доля женщин – 43% (n=162). Медиана возраста пациентов составила 49 [40; 59] лет.

У 117 (21,7%) пациентов после АТП сохраняются биохимические критерии ХБП. Все пациенты принимают иммуносупрессивную терапию согласно рекомендациям

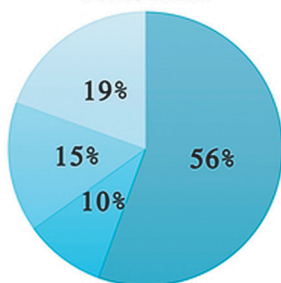
→ Результаты

- Гендерное соотношение: 56% ♂ (n=207) / 43% ♀ (n=162)
- Средний возраст: 49 [40; 59] лет

• Показатели липидного профиля в общей групп: ХС 5,20 [4,40; 5,85] ммоль/л; ЛПВП 1,25 [1,01; 1,56] ммоль/л; ЛПНП 3,02 [2,42; 3,83] ммоль/л; ТГ 1,64 [1,2; 2,16] ммоль/л. Среди пациентов после АТП, 58,5 % (n=216) имели нарушения липидного обмена

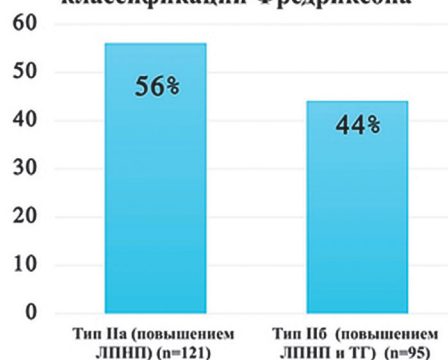
• Только лишь 73 (33,8%) пациента из 216, которые имели нарушения липидного обмена, принимали липидснижающую терапию, из них 52 (76,7%) пациента не достигли целевых значений липидного профиля

Генез ХПН

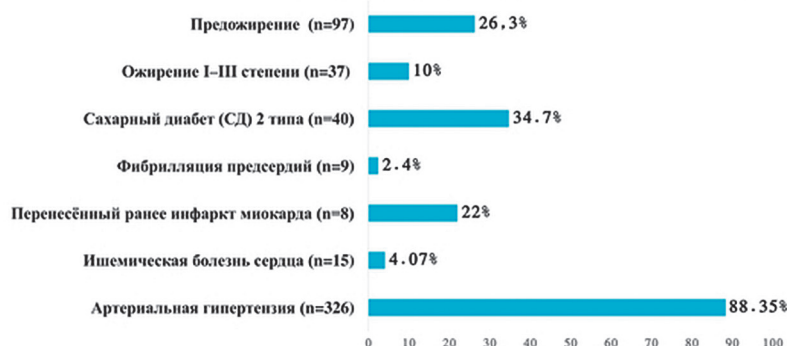


■ Гломерулонефрит (n=228) ■ Поликистоз (n=39)
■ Врожденные аномалии (n=39) ■ Другие заболевания (n=63)

Дислипидемия по классификации Фредриксона



Фоновые заболевания



→ Выводы

Пациенты после АТП имеют высокую распространенность нарушений липидного обмена, низкое достижение целевых значений липидного профиля, а также невысокую приверженность к липидснижающей терапии, что может привести к увеличению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, дисфункции трансплантата в отдаленном периоде наблюдения после АТП



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ОТ ТРУПНОГО ДОНОРА С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Семенова Е.В.^{1,2}, Винокуров А.Ю.², Селиванов А.Н.², Бавсуновский Д.А.², Побоева А.В.², Владимиров П.А.², Гридасов В.В.², Алексеев С.М.².

1. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

2. ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург



ВВЕДЕНИЕ/ЦЕЛЬ

Отбор потенциальных доноров со смертью мозга с расширенными критериями имеет решающее значение для трансплантации почки в условиях дефицита донорских органов.

Цель работы: Оценить возможность выполнения трансплантации почки от трупного донора с мочекаменной болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В марте 2024 г. в Ленинградской областной клинической больнице была выполнена трансплантация почки двум реципиентам с хроническим гломерулонефритом, неverifiedцированным. 1-й реципиент – мужчина, 52 лет; 2-й – женщина, 28 лет.

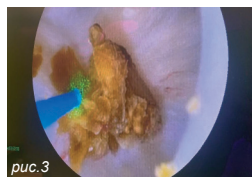
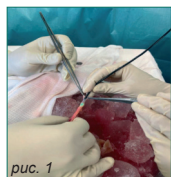
Обоим реципиентам была назначена инициальная иммуносупрессивная терапия: такролимус 0,2 мг/кг, микофеноловая кислота 1440 мг/сут, метилпреднизолон в стандартной дозе и индукция базиликсимабом. 20 мг, №2.

Донором со смертью мозга был 41-летний мужчина с геморрагическим инсультом. По результатам компьютерной томографии были обнаружены конкременты в обоих почках до 7 мм. Креатинин в плазме крови 0,075 ммоль/л, АСТ 98,8 МЕ/л.

Гистологическое исследование печени – прижизненная биопсия печени донора: Морфологическая картина стеатогепатита с выраженным стеатозом (преимущественно микровезикулярным) до 90% гепатоцитов, умеренным воспалительным компонентом и активностью, фиброзом 3 стадии. Индекс гистологической активности неалкогольного стеатогепатита (2005): S3B1L1.

Шкала гистологической активности SAF (2012): 53A2F3.

Эксплантация донорских почек произведена методом билатеральной нефрэктомии с гравитационной перфузией и консервацией «Кустодиолом». Согласно Патенту РФ № 2823461, выполнена экстракорпоральная гибкая лазерная литотрипсия обеих почек в условиях холодной ишемии. Время холодной ишемии 20ч и 23ч, соответственно.



Выполнена гибкая уретеропиелоскопия в донорской почке с контактной лазерной литотрипсией выявленных конкрементов с последующим удалением фрагментов.

Для этого в мочеточник был введен гибкий уретеропиелоскоп, изображение выведено на монитор (рис.1), а в рабочий канал инструмента введено лазерное волокно, подключенное к лазерному литотриптору (рис.2).

Полость лоханки заполнялась физиологическим раствором с температурой не более 4°C через оросительный канал уретероскопа. С целью контроля температуры паренхимы, через которую свободно под действием гравитационного давления протекает консервирующий раствор «Кустодиол», вытекающий из почечной вены, в почечную вену трансплантата был введен стерильный температурный датчик, который был подключен к измерительному прибору для осуществления контроля температуры вытекающего раствора (не более 4°C). Далее производился осмотр полостной системы почки.

Выявленные конкременты, были раздроблены с помощью лазерного волокна до мелкой фракции (рис.3). Затем фрагменты были вымыты наружу через мочеточник с помощью стерильного холодного физиологического раствора, который подавался в полостную систему почки через оросительный канал уретеропиелоскопа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

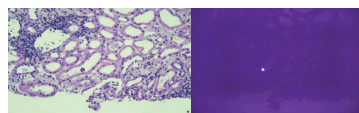
В обоих случаях функция почечного трансплантата отсроченная:

1-му реципиенту потребовалось проведение двух сеансов гемодиализа, 2-му – шесть. В моче реципиентов были обнаружены оксалаты.

Течение послеоперационного периода у 1-го реципиента осложнилось развитием лимфоцеле (600 см³), устранено установкой дренажа *pigtail*, введением раствора «Бетадин».

У 2-го реципиента на 6-е сутки была выполнена биопсия почечного трансплантата. Слабовыраженная оксалурия с диффузным острым повреждением канальцев была расценена как патология донорской почки.

материал предоставлен Воробьевой О.А.



Заключение: Слабовыраженная оксалурия с диффузным острым повреждением эпителия канальцев. Патология донорской почки: умеренный артериолосклероз; полный гломерулосклероз 8%.

Комментарий: Учитывая анамнез донора и послеоперационного периода, вероятно, оксалурия относится к патологии донорской почки.

Пациенты соблюдали диету с низким содержанием оксалатов, принимали сок лимона, цитрат калия (pH мочи 6,2-6,8), витамины группы В. В динамике оксалурии в моче у обоих реципиентов не определялось.

При контрольной биопсии через 3 месяца в почечном трансплантате у 2-го реципиента оксалурии не обнаружено, острое Т-клеточное отторжение купировано пульс-терапией метилпреднизолоном 1,5г.

Через 12 месяцев функция почечного трансплантата у обоих пациентов удовлетворительная, соответствует ХБП СЗБ (Т). Уровень креатинина 0,170 ммоль/л и 0,153 ммоль/л, соответственно.

ВЫВОДЫ

Возможность трансплантации почки от донора со смертью мозга и мочекаменной болезнью следует оценивать индивидуально.

Вследствие отсутствия нарушения минерального обмена у реципиентов почечного трансплантата произошла элиминация оксалатов.

Использование трупных почек от доноров с мочекаменной болезнью может обеспечить удовлетворительные отдаленные результаты трансплантации, что позволит увеличить количество операций.

ЛИТЕРАТУРА

- Demoulin N. et al. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. Am. J. Kidney Dis. 2022 May; 79(5): 717-727.
- Aziz F. et al. Secondary oxalate nephropathy and kidney transplantation. Curr. Opin. Organ Transplant. 2023. Feb 1; 28(1): 15-21.
- Mariscal de Gante L. et al. Secondary hyperoxaluria: Cause and consequence of chronic kidney disease. Nefrologia (Engl. Ed.), 2025, Jan; 45(1): 5-14.
- Karaolanis G. et al. Secondary hyperoxaluria: a risk factor for kidney stone formation and renal failure in native kidneys and renal grafts. Transplant. Rev. (Orlando), 2014, Oct; 28(4): 182-187.

РЕДКО ВСТРЕЧАЕМЫЕ ВАРИАНТЫ ПАТОЛОГИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Семченко С.Б.^{1,2}, Попов И.Б.^{1,2}, Биченова А.Г.³, Рыбалова В.А.², Овчинников Е.Н.¹, Хамитова А.А.¹, Ведерников Д.А.¹, Ермакова А.А.¹, Лобков Д.С.¹

1. ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №1 г. Тюмень
2. ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет»
3. ГАУЗ ТО "МКМЦ "Медицинский город" г. Тюмень

Цель

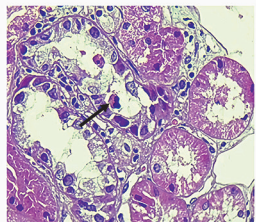
Предоставить вариабельность морфологических изменений в пересаженных почках.

Актуальность

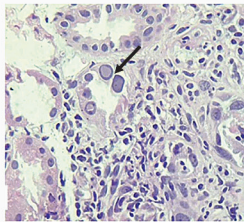
Несмотря на достижения современной иммуносупрессивной фармакотерапии в профилактике и лечении острого отторжения почечного аллотрансплантата, проблема сохранения долгосрочной функции пересаженной почки остается предметом мультидисциплинарного изучения

Материалы и методы

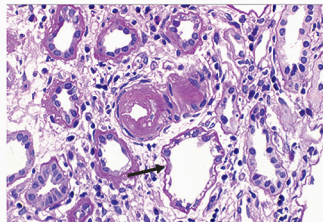
В период с сентября 2017 г. по март 2025 г. в центре трансплантации органов ГБУЗ ТО ОКБ № 1 выполнена 191 пересадка почки, включая 10 родственных трансплантаций. В разные сроки после трансплантации для уточнения причины дисфункции трансплантированной почки было выполнено 93 пункционных биопсии с использованием автоматического устройств типа «GALLINI». Для морфологической оценки использовалось рутинное морфологическое исследование с использованием стандартной гистологической окраски гематоксилином-эозином, а также специфическими гистохимическими окрасками: реактивом Шиффа (ШИК-реакция), трихром по Массону/окраска по Ван-Гизону с оценкой по классификации BANFF. Помимо морфологического исследования с применением дополнительных окрасок, для оценки гуморального отторжения, диагностики возвратного гломерулонефрита, гломерулонефрита de novo, а также нефропатий, использовалась иммунофлуоресцентная микроскопия с применением антител IgG, IgM, IgA, C4d компонент комплемента.



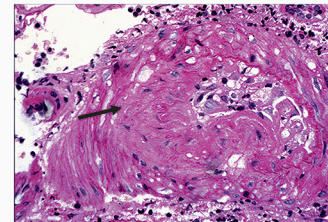
Слабое интерстициальное воспаление и клетки канальцевого эпителия с подозрительными атипичными ядрами, но без типичных вирусных включений. Гематоксилин - эозин, x40



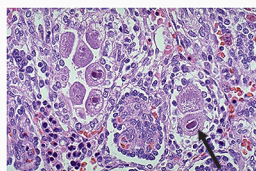
Типичные базофильные вирусные включения в виде «стеклянных» телец в клетках канальцевого эпителия. Гематоксилин - эозин, x40



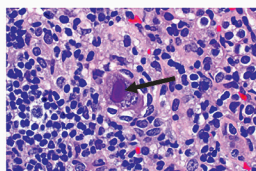
Изометрическая вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов. Гематоксилин - эозин, x40



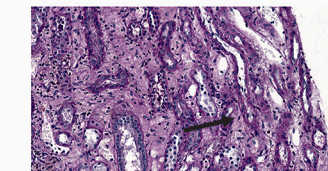
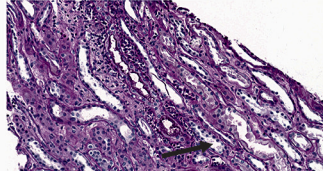
Резкое утолщение стенки артериол при отсутствии других изменений. ШИК-реакция, x40



ЦМВ-поражение почки с наличием клеток «совиных глаз». Гематоксилин - эозин, x40



Канальцы с лейкоцитами в просвете, 1,2 - Гематоксилин - эозин, x40 3 - ШИК-реакция x40



Канальцы с палочковидными бактериями в просвете ШИК-реакция x40

Результаты

Из всех морфологических исследований признаки хронической трансплантационной нефропатии разной стадии выявлены в 16 случаях (17%), острое отторжение в 17 случаях (18%), включая пограничные изменения в 11 случаях, острое клеточное отторжение в 5 случаях, острое тяжелое гуморальное отторжение в 1 случае. Токсичность ингибиторов кальциневрина верифицирована в 14 случаях (15%), а признаки хронического интерстициального нефрита отмечались в 18 случаях (19%), а возвратный гломерулонефрит в 2 случаях (2%). То есть в своей клинической работе мы имели наиболее часто встречающиеся морфологические причины дисфункции трансплантированной почки.

Однако, в нашей практике встретились редко морфологически верифицируемые патологии почечных трансплантатов, а именно цитомегаловирусное поражение в 1 случае (1%), полиомавирусное поражение в 1 случае (1%), циклоспорин ассоциированная артериолопатия в 1 случае (1%). В 1 случае верифицирован острый интерстициальный нефрит со значительным нарушением функции трансплантата. В просвете канальцев палочковидные бактерии (*Klebsiella pneumoniae* пл результатам микробиологического исследования мочи). В 2 случаях морфологом были описаны изменения имеющие наиболее вероятный вирусный генез без принадлежности известным в трансплантационной морфологии вирусам.

Выводы

Редко встречающиеся причины дисфункции трансплантированных почек не всегда подвержены эффективному лечению.

В связи с этим, необходим поиск маркеров более ранней диагностики, позволяющих начать терапию до возникновения очевидной морфологической картины.

РАЗВИТИЕ TRALI-СИНДРОМА У РЕЦИПИЕНТА ПОЧКИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГУМОРАЛЬНОГО КРИЗА ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Чичагова Н.А.^{1,2}, Гоголев Д.В.^{1,2}, Логинов И.В.^{1,2}, Кузьмин Д.О.^{1,2}, Кутенков А.А.^{1,2}, Федотова Д. Д.^{1,2}, Ананьев А. Н.^{1,2}, Мануковский В. А.³, Багненко С. Ф.¹

1. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова»
2. ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джanelидзе» Санкт-Петербург

Введение

TRALI (Transfusion-related acute lung injury)-синдром – это острое, редко встречающееся, повреждение легких, возникшее в течение 6 часов после переливания крови или ее компонентов, например, свежезамороженной плазмы, эритроцитарной или тромбоцитарной массы. Представляет собой трансфузионно-ассоциированный респираторный дистресс-синдром. Частота возникновения у мужчин и небеременных женщин одинакова, составляет 0,4-1,6 случая на 1 000 пациентов, перенесших гемотрансфузию.

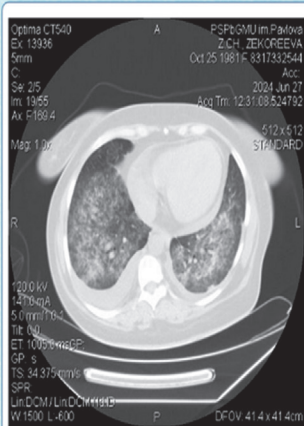


Рис. 1. КТ органов грудной клетки на момент перевода в ОАиР

Материалы и методы

Пациентка 37 лет, после преэмптивной трансплантации почки от 21.02.2019г. В апреле 2024г. госпитализирована с дисфункцией трансплантата. В лабораторных показателях обращала внимание умеренная азотемия. После скрининга инфекционного профиля выполнено биопсионное исследование. Достоверно установлен гуморальный криз отторжения. Принято решение о начале патогенетической терапии. На фоне начала сеансов плазмообмена донорской плазмой, 27.06.2024г. развилась клиника острого респираторного дистресс-синдрома, пациентка переведена в отделение интенсивной терапии. Исключены инфекционные и аллергические проявления дыхательной недостаточности. Начата патогенетическая терапия TRALI – синдрома.

Результаты

Несмотря на своевременную диагностику и начало патогенетического лечения (терапия глюкокортикостероидами, оксигенотерапия), проявления респираторного – дистресс синдрома прогрессировали. Установлена вторичная инфекционная инвазия, начата многокомпонентная антибактериальная терапия. По данным инструментальной диагностики установлены изменения по типу диффузного альвеолярного повреждения легких, проявления эмфиземы мягких тканей грудной клетки. В лабораторных показателях обращало внимание нарастание азотемии, требующее заместительной почечной терапии гемодиализом; проявления гипокоагуляции - вплоть до распространенного геморрагического синдрома. В соматическом статусе превалировали явления дыхательной недостаточности. 20.07.2024г.: развитие клиники острой сердечно – сосудистой недостаточности. Несмотря на проводимые расширенные реанимационные мероприятия, констатирована биологическая смерть пациентки.

Выводы

Учитывая характер поражения и объем повреждения легочной ткани, развитие клинической картины в течение 72 часов от момента сеанса плазмообмена, возможно достоверно предполагать развитие отсроченного TRALI – синдрома. Несмотря на редкую встречаемость и отсутствие стандартизированных критериев диагностики данной патологии, необходимо учитывать возможность развития жизнеугрожающих осложнений при рутинной экстракорпоральной терапии гуморального криза отторжения трансплантата почки.

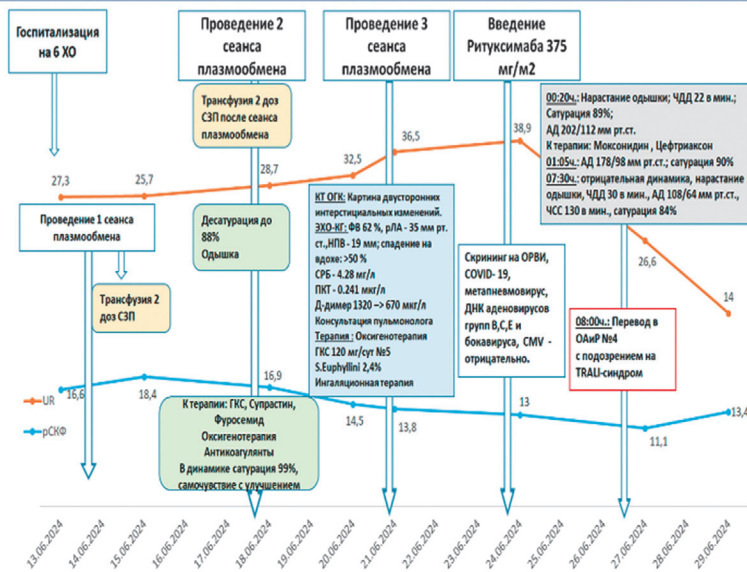


Рис. 2. Хронология клинического развития TRALI-синдрома



Редкий случай прогрессирующей дисфункции трансплантата почки у пациента с мутацией гена аденинфосфорибозилтрансферазы

Чеботарева Н. В., Курбангулов И.Р., Бочкарева Т.И., Мунзук М.М., Столяревич Е.С.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы – редкая наследственная нефропатия, характеризующаяся образованием и отложением в почечной паренхиме кристаллов 2,8-дигидроксиаденина (2,8-ДНА), вызывающим мочекаменную болезнь и кристаллическую нефропатию.

Причиной развития данного заболевания являются мутации гена APRT, кодирующего аденинфосфорибозилтрансферазу, катализирующую синтез АМФ из аденина и 5'-фосфорибозил-1-пирофосфата; тип наследования - аутосомно-рецессивный. Манифестация заболевания может быть в любом возрасте.

Клиническая картина обычно неспецифична, а первые симптомы могут варьироваться от бессимптомной гематурии, почечной колики до развития терминальной хронической почечной недостаточности. [1].

У пациентов с дефицитом APRT обычно наблюдается нормальный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Приводим клинический случай развития терминальной ХБП и дисфункции трансплантата почки у пациента с мутацией гена аденинфосфорибозилтрансферазы и отложением в почечной паренхиме кристаллов 2,8-дигидроксиаденина через 1 месяц после трансплантации почки.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 46 лет был госпитализирован в отделение нефрологии НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в связи с дисфункцией трансплантата. В 2021г. при диспансерном обследовании установлена терминальная почечная недостаточность, причина которой оставалась не ясна. При сборе анамнеза известно, что 5 лет назад у пациента был зафиксирован однократно эпизод макрогематурии и болевой приступ в поясничной области без отхождения конкрементов, который был расценен как приступ почечной колики. В дальнейшем до 2021г. анализы не сдавал, за медицинской помощью не обращался. В 2021г. после прохождения стандартного протокола обследования при отсутствии противопоказаний был включен в лист ожидания трансплантации трупной почки. В 2024г. выполнена трансплантация почки от посмертного донора. Функция отсроченная, проведено 3 сеанса гемодиализа. Креатинин на момент выписки 365 мкмоль/л. В течение месяца после выписки отмечено нарастание креатинина до 732 мкмоль/л. Выполнена биопсия трансплантата: *распространенный оксалатный кальциноз, острый канальцевый некроз умеренной степени тяжести, очаги атрофии канальцев 10-15% площади паренхимы. В просвете многих канальцев - оксалатные соли кальция. Сосуды: артерии мышечного типа – без особенностей, артериолы – гиалиноз артериол. Интерстиций: диффузно-очаговый склероз интерстиция 10-15%, зернистая белковая дистрофия эпителиа канальцев, некроз эпителиоцитов, редкие воспалительные клетки в интерстиции. Отложения C4d, IgG, IgM, IgA не выявлены.*

Пациенту возобновлена заместительная почечная терапия. На основании морфологического исследования была заподозрена первичная гипероксалурия. Для исключения/подтверждения первичной гипероксалурии выполнено молекулярно-генетическое исследование. Однако диагноз первичной гипероксалурии не был подтвержден. Выявлен патогенный вариант (HGMD_IDCI870027) нуклеотидной последовательности в интроне 4 гена APRT аденинфосфорибозилтрансферазы (chr16:88810067T>TA) в гомозиготном состоянии. Установлен диагноз: Недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы, тип наследования аутосомно-рецессивный. Предпринимались попытки лечения фебуксостатом, но у пациента отмечалась непереносимость препарата (тошнота, диарея), в связи с чем в настоящее время пациент принимает аллопуринол в дозе 100 мг 3 раза в неделю после гемодиализа.

Аутосомно-рецессивный тип наследования

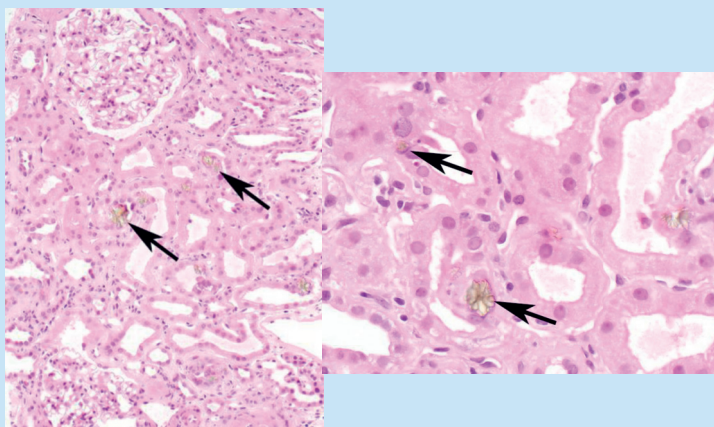
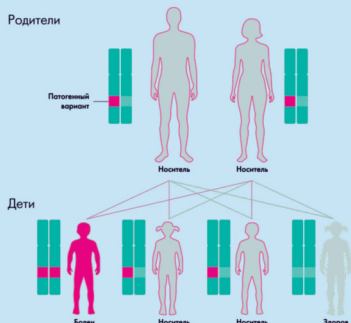


Рисунок 1-2. На срезе, окрашенном гематоксилином и эозином, видны многочисленные коричневые кристаллы (указаны стрелками) в просвете канальцев и в цитоплазме канальцевого эпителия

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении у пациента причина хроническая болезнь почек не была точно определена. Имелось указание на один эпизод почечной колики. Учитывая развитие кристаллической нефропатии в течение первого месяца после трансплантации, был заподозрен диагноз первичной гипероксалурии. Однако молекулярно-генетическое исследование выявило гомозиготную мутацию гена APRT с аутосомно-рецессивным типом наследования.

В нашем наблюдении у пациента отмечалась отсроченная функция трансплантата, в дальнейшем сохранялась выраженная дисфункция (креатинин 365 мкмоль/л) и потеря трансплантата через месяц после пересадки почки. Известно, что заболевание протекает более агрессивно в трансплантате, чем в собственных почках. Отсроченная функция трансплантата отмечается у четверти пациентов, в том числе у получающих терапию ингибиторами ксантиноксидазы. Рецидив заболевания был отмечен во всех биопсиях аллотрансплантата у пациентов, которые либо не получали лечение ингибитором ксантиноксидазы до трансплантации, либо получали неадекватно малые дозы. Напротив, никаких признаков кристаллической ДГА-нефропатии не было отмечено у большинства пациентов, леченных аллопуринолом в суточной дозе 300 мг или более. При лечении более низкими дозами аллопуринола рецидивы ДГА-нефропатии были описаны в некоторых клинических наблюдениях. Пациентам, которые не переносят аллопуринол, следует назначить фебуксостат в суточной дозе 80 мг. [2]

Методы мониторинга выделения дигидроксиаденина с мочой не разработаны, микроскопическая оценка кристаллурии возможна, но она не является точной. Перспективным методом количественной оценки ДГА в моче является анализ на основе масс-спектрометрии UPLC-MS/MS, который имеет большие перспективы в будущем, но пока не доступен в рутинной клинической практике

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное начало фармакотерапии в адекватных дозах, по-видимому, является основным фактором, определяющим функцию аллотрансплантата почки у пациентов с недостаточностью аденинфосфорибозилтрансферазы (APRT). Большинство ранее зарегистрированных случаев продемонстрировали преждевременную потерю аллотрансплантата или хроническую дисфункцию почечного трансплантата у пациентов, которые не находились на лечении ингибиторами ксантиноксидазы до трансплантации.

В частности, для адекватного предотвращения рецидива ДГА-нефропатии могут потребоваться большие дозы аллопуринола, по-видимому, 400 мг/день или больше. Более того, необходимо начинать лечение за несколько недель или даже месяцев до трансплантации, чтобы минимизировать риск рецидива заболевания в почечном аллотрансплантате. Повышение осведомленности среди врачей о данной редкой патологии является условием, способствующим ранней диагностике дефицита АФРТ и началу фармакотерапии до трансплантации почки.

Список литературы:

- Huq A, Nand K, Juneja R, et al. APRT deficiency: the need for early diagnosis. *Case Reports* 2018;2018:bcr-2018-225742. doi: 10.1136/bcr-2018-225742
- Runofsdottir, Hrafnhildur Linnet MD^{1,2}; Pálsson, Runolfur MD^{1,2}; Agustsdottir, Inger M. Sch. RN³; Indridason, Olafur S. MD, MHS²; Li, Jennifer MD⁴; Dao, Myriam MD⁵; Knebelmann, Bertrand MD, PhD^{5,6,7}; Milliner, Dawn S. MD⁸; Edvardsson, Vidar O. MD^{1,3}. *Kidney Transplant Outcomes in Patients With Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. Transplantation* 104(10):p 2120-2128, October 2020. | DOI: 10.1097/TP.0000000000003088



СКАФФОЛД ИЗ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ СЕЛЕЗЕНКИ СВИНИ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Баранова Н.В., Ванюкова А.А., Пономарева А.С., Кирсанова Л.А., Басок Ю.Б., Севастьянов В.И.

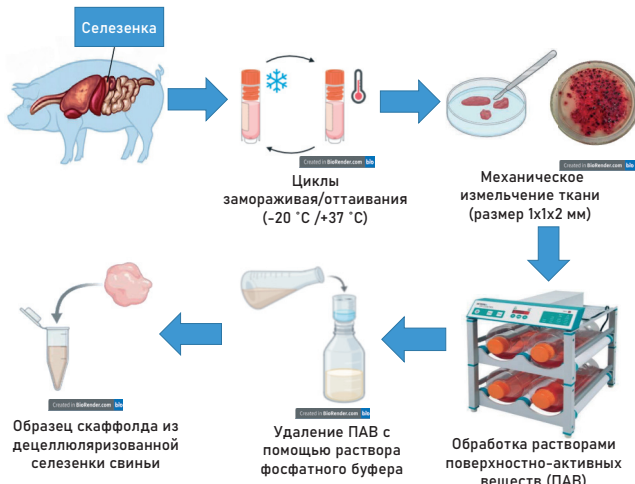
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва



Введение: Получение биоматериалов из децеллюляризованных органов – перспективное направление в регенеративной медицине. Процесс децеллюляризации направлен на разрушение клеток и удаление их остатков из ткани с сохранением компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). ВКМ селезенки обладает уникальной 3D-структурой и богатым составом.

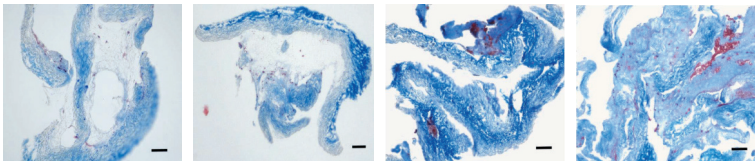
Цель работы: Разработка способа получения мелкодисперсного скаффолда-биомиметика ВКМ из децеллюляризованной селезенки (ДецС) свиньи.

Материалы и методы:



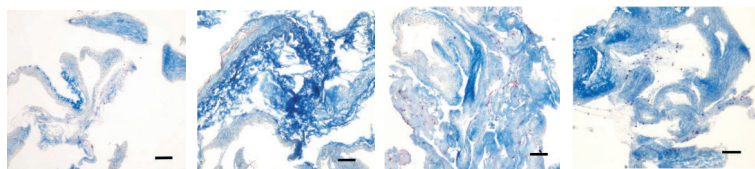
Результаты:

Гистологическое исследование. Окрашивание по методу Массона



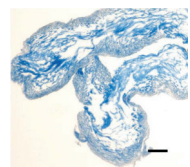
Протоколы с большим количеством циклов замораживания/оттаивания: 1 (5 циклов) и 2 (7 циклов): значительные структурные повреждения образцов, большое количество клеточного детрита

Протоколы с обработкой 10-кратным лизирующим раствором, такие как 3 и 4: большая часть ткани – лизированные участки с большим количеством обломков эритроцитов, наличие участков фусинофилии



Протоколы 5 и 6 (обработка 1% раствором Triton X-100): незначительное остаточное количество обломков эритроцитов, достаточная пористость ткани

Протоколы 7 (обработка 0,1% раствором Triton X-100) и 8 (обработка 0,5% раствором Triton X-100): спавшаяся ткань, отсутствие пористости, значительное количество клеточного детрита



Протокол 9 (1 цикл з/о, 4 часа обработки растворами детергентов): хорошая пористость материала, практически полное удаление клеточного детрита

размер масштабной линейки 100 мкм

Выводы: Разработан способ получения мелкодисперсного скаффолда-биомиметика ВКМ из ДецС, обладающего потенциалом для применения в регенеративной медицине. Перспективы дальнейших исследований включают оптимизацию состава и способов формирования тканеинженерных конструкций на основе данного скаффолда и внедрение их в клиническую практику.

Протоколы децеллюляризации фрагментов селезенки свиньи

№	Цикл з/о	H ₂ O+ 0,1% SDS	1N NaCl + 0,1% SDS	PBS+ 0,1% SDS	PBS + 0,1% SDS + x, x% Triton X-100	10x лизирующий раствор	Скорость горизонтального перемешивания, модель ротационной системы
1	5	3 часа	3 часа	24 часа	-	-	5 об/мин, BIOSAN
2	7	3 часа	3 часа	24 часа	-	-	5 об/мин, BIOSAN
3	3	3 часа	3 часа	24 часа	-	3 часа	5 об/мин, BIOSAN
4	3	3 часа	3 часа	24 часа	-	5 часов	5 об/мин, BIOSAN
5	3	3 часа	3 часа	24 часа	-	-	2 об/мин, INTEGRA
6	3	3 часа	3 часа	-	24 часа, 1,0% Triton X-100	-	2 об/мин, INTEGRA
7	3	3 часа	3 часа	-	24 часа, 0,1% Triton X-100	-	1 об/мин, INTEGRA
8	3	3 часа	3 часа	-	24 часа, 0,5% Triton X-100	-	1 об/мин, INTEGRA
9	1	4 часа	4 часа	24 часа	-	-	2 об/мин, INTEGRA

*з/о – замораживание/оттаивание

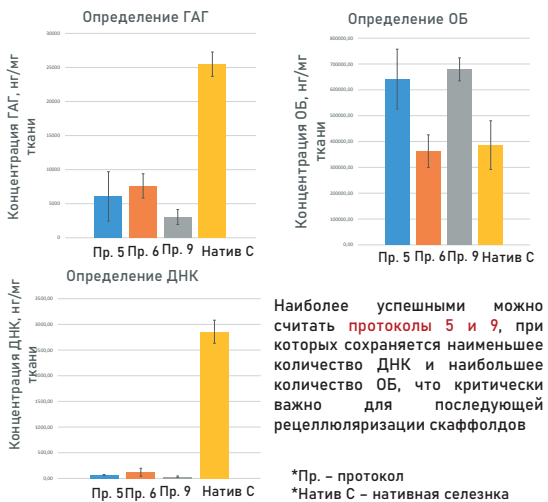
*PBS – фосфатно-солевой буферный раствор

*SDS – додецилсульфат натрия

*Triton X100 – октоксинол 10

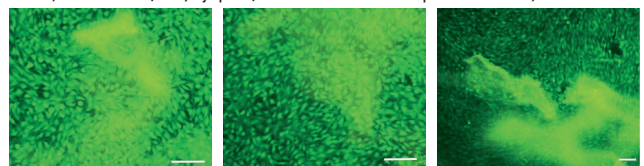
Биохимическое исследование

Для скаффолдов, полученных по протоколам 5, 6 и 9, проведены биохимические исследования для количественного определения гликозаминогликанов (ГАГ), общего белка (ОБ) и ДНК



Оценка цитотоксического действия скаффолдов

Для скаффолдов, полученных по протоколам 5, 6 и 9, проведена оценка цитотоксического действия на культуре клеток NIH/3T3 с помощью флуоресцентного витального красителя LIVE/DEAD



размер масштабной линейки 100 мкм

Через 24 часа контакта клеток с образцами скаффолдов выявили более 90% жизнеспособных фибробластов с зеленой флуоресценцией, что свидетельствовало об отсутствии цитотоксического действия



КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БИМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ЧЕЛОВЕКА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ефимов Д.Ю., Юркина Е.Г., Примакова Е.А., Назарова Е.А., Дедуля Н.И., Сазановец В.В., Фролова М.А., Садовский Д.Н., Кирковский Л.В., Штурич И.П., Коротков С.В., Кривенко С.И., Щерба А.Е., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»
(г. Минск, Республика Беларусь)



MSTH

Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology

Введение

Необходимость развития клеточной трансплантации при заболеваниях печени не вызывает сомнений. В настоящее время доклинические исследования и клинические испытания продемонстрировали эффективность и осуществимость терапии на основе клеток мезенхимальных человека при различных нозологиях. Нами ранее было показано, что интраоперационное интрапортальное введение аллогенных МСК при обширных резекциях печени является безопасным и технически доступным методом потенциальной профилактики пострезекционной печеночной недостаточности; а системная внутривенная инфузия плацентарных МСК является эффективной стратегией стабилизации декомпенсации цирроза печени и может быть использована в качестве моста к трансплантации печени у пациентов с urgentными показаниями [Transplantation, 2024, Vol. 108, doi: 10.1097/01.tp.0001065232.74289.c2. Doklady NAS B, 2024, Vol. 68, https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-483-492]

Цель исследования:

- провести системный анализ клинического применения биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе МСК в профилактике пострезекционной печеночной недостаточности, а также в лечении острой на фоне хронической печеночной недостаточности

Материал и методы

- Интрапортальная инфузия аллогенных МСК жировой ткани для профилактики ПРПН при обширных резекциях
- Системное внутривенное введение МСК плацентарно-пуловинного комплекса у пациентов с декомпенсированным ЦП

- 7 пациентов
- 30 пациентов



Для клинического применения использовались 2 варианта БМКП: а) клетки мезенхимальные человека (аллогенные, из жировой ткани) (регистрационное удостоверение № БМКП-7.103083/2012) применялись для интрапортальной профилактики пострезекционной печеночной недостаточности у пациентов после обширной резекции органа б) клетки мезенхимальные из плацентарно-пуловинного комплекса человека (регистрационное удостоверение № БМКП-7.114860) – для системной терапии острой на фоне хронической печеночной недостаточности. Применяли описанные ранее подходы к введению МСК: а) адипогенные аллогенные МСК в дозе 20×10^6 в физиологическом растворе вводили интрапортально во время обширной гепатэктомии; б) клетки мезенхимальные из плацентарно-пуловинного комплекса человека вводились путем продленной инфузии в кубитальную вену суспензии клеток в физиологическом растворе объемом 40 мл системой инфузомат со скоростью 1 мл/мин в дозе $(2-3) \times 10^6$ на кг массы тела реципиента.

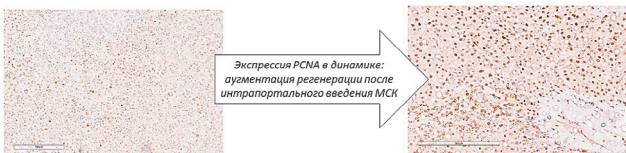
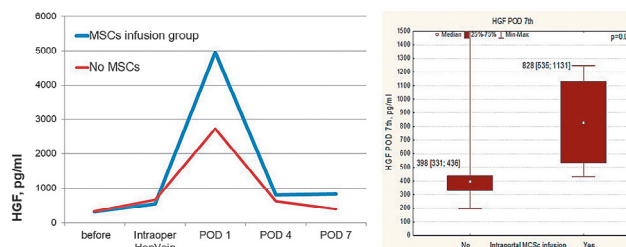
Результаты

Системное введение плацентарных МСК

30 пациентов
Возраст – 42 (28-67);
MELD score – 29 (14-52)
Не вызывает побочных явлений, не ассоциировано с осложнениями введения либо ухудшением клинической картины
значимое **снижение** уровня билирубина **на 39% (на 133 моль/л)**
стабилизация коагулопатии **(на 25%)**
снижение MELD с 29 до 18 (на 30%) в течение месяца

Показатели	Результаты		p, Mann-Whitney
	до клеточной терапии МСК	после клеточной терапии МСК	
Уровень общего билирубина, ммоль/л	336 [119; 468]	144 [29; 186]	0,008
Уровень общего белка, г/л	52 [50; 62]	62 [56; 70]	0,0001
МНО	2,0 [1,4; 2,2]	1,44 [1,2; 1,7]	0,09
MELD	29 [24; 32,5]	18 [8; 20]	0,002

Интрапортальное введение МСК ассоциировано с большим уровнем ГФР в периферической крови в раннем послеоперационном периоде



Экспрессия PCNA в динамике: аугментация регенерации после интрапортального введения МСК

- ✓ У пациентов после интрапортального введения МСК пострезекционной печеночной недостаточности не наблюдалось
- ✓ При этом, введение МСК было ассоциировано с большим уровнем ГФР в периферической крови в раннем послеоперационном периоде

Заключение

Клиническое применение биомедицинских клеточных продуктов на основе клеток мезенхимальных человека различного происхождения для профилактики и коррекции печеночной недостаточности является многообещающей опцией, в особенности у пациентов, у которых иные консервативные опции оказались неэффективными.

Для корреспонденции

Канд. мед. наук, доцент Ефимов Денис Юрьевич;
тел. +375296884415
E-mail: den.efimoff@gmail.com

КОНЦЕПЦИЯ ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА НА ОСНОВЕ ГИБРИДНОГО МАТЕРИАЛА ИЗ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА И КСЕНОПЕРИКАРДА: *IN VIVO* ИССЛЕДОВАНИЯ

Овчаренко Е.А., Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Барбараш О.Л.



ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово, Российская Федерация

Введение. Для повышения устойчивости клапанов сердца к структурной клапанной дегенерации и, соответственно, увеличения их долговечности, разработан оригинальный метод модификации эпоксиобработанного бычьего перикарда гидрогелем поливинилового спирта (ПВС). В результате был изготовлен композит, состоящий из биологического и полимерного компонентов – биоматериала и гидрогеля ПВС (Рисунок 1). Механическую прочность гибридного материала обеспечивают коллагеновые волокна ксеноперикарда, тогда как гидрогель ПВС заполняет межфибрилярное пространство, защищая коллаген от агрессивного воздействия клеточных и молекулярных факторов реципиента, а также формирует поверхностную пленку, обладающую исключительными биосовместимыми свойствами^{1,2,3}. Цель настоящего исследования состояла в оценке биостабильности композита *in vivo*.

Методы и материалы. Фрагменты тестируемых материалов (композита и контрольного перикарда) имплантировали крысам подкожно на 60 дней. После иссечения образцов оценивали содержание в них кальция спектрофотометрическим методом, а также их структуру и воспалительную инфильтрацию иммуногистохимическим методом. Кроме того, было изготовлено и имплантировано овцам 5 прототипов протезов из ксеноперикарда и ПВС, дизайн которых был идентичен таковому коммерческих клапанов "ЮниЛайн" (контроль). Функциональность протезов оценивали посредством трансторакальной эхокардиографии через 7 дней, 1 и 3 месяца после имплантации.

Результаты. Не отмечено различий в содержании кальция между фрагментами композита и контрольного перикарда после подкожной имплантации в крысиной модели (Рисунок 2). Иммуногистохимическое окрашивание срезов показало, что фрагменты контрольного, но не гибридного материала, подверглись разрушению из-за агрессивной инвазии лейкоцитов в его толщу (Рисунок 3).

Также было имплантировано 4 прототипа протезов из гибридного материала и 5 контрольных клапанов (одно животное погибло при имплантации прототипа). На третий месяц функционирования протезов не было различий в значениях среднего транспротезного градиента для экспериментальных и контрольных клапанов (Рисунок 4).

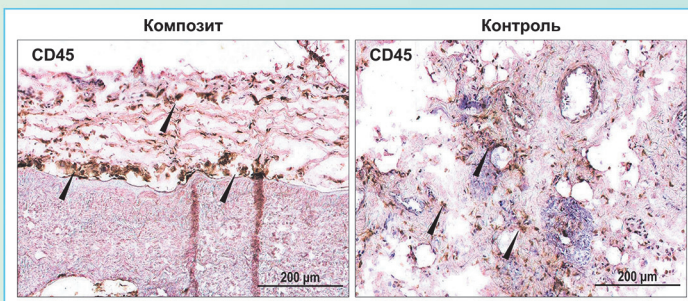


Рисунок 3. Оценка биодеградации композита и неизмененного перикарда через 60 дней подкожной имплантации в крысиной модели: отмеченные стрелками лейкоциты (CD45⁺) проникли в толщу биоматериала контрольных, но не экспериментальных образцов, причём инвазия иммунных клеток сопровождалась деструкцией коллагеновых волокон.

Заключение. Гибридный материал из бычьего перикарда и ПВС устойчив к кальцификации и разрушению иммунными клетками в крысиной модели подкожной имплантации. Изготовленные на его основе протезы клапанов сердца демонстрируют приемлемые функциональные характеристики через 3 месяца после имплантации в митральную позицию овцы.

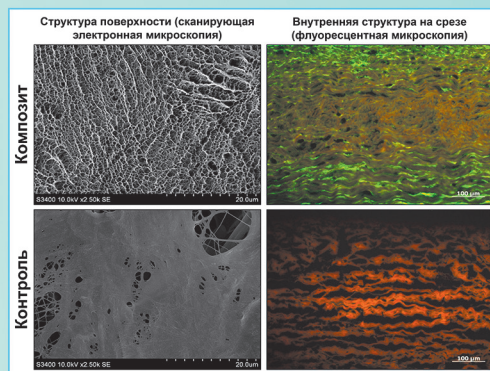


Рисунок 1. Сравнение структуры композита, полученного на основе эпоксиобработанного бычьего перикарда и криогеля поливинилового спирта, и неизмененного (контрольного) перикарда

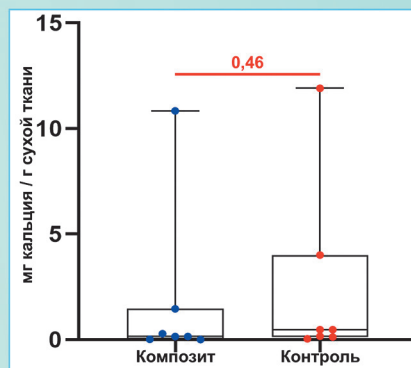


Рисунок 2. Количественное определение кальция в исследуемых образцах через 60 дней подкожной имплантации в крысиной модели

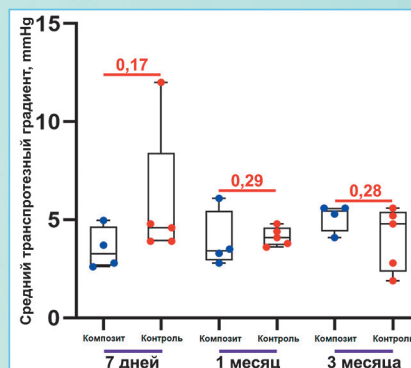


Рисунок 4. Показатели транспротезного градиента для композиционных и контрольных протезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию овцы

1. Костюнин А.Е., Резцова М.А., Глушкова Т.В., Шишкова Д.К., Кутякин А.Г., Акентьева Т.Н., Овчаренко Е.А. Модификация поливиниловым спиртом эпоксиобработанного ксеноперикарда повышает его резистентность к кальцификации *in vitro*. *Трансплантология* 2023; 15(1):34-45. doi:10.23873/2074-0506-2023-15-1-34-45
 2. Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Клышников К.Ю., Резцова М.А., Акентьева Т.Н., Онищенко П.С., Овчаренко Е.А. Влияние циклической нагрузки на резистентность модифицированного поливиниловым спиртом эпоксиобработанного бычьего перикарда к кальцификации и протолитической дегенерации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024; 13(3):54-62. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-3-54-62
 3. Ovschenko E.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Rezцова M.A., Velikanova E.A., Klyshnikov K.Yu., Akent'eva T.N., Kostyunin A.E. Anti-adhesive properties of epoxy-treated xenopericardium modified with polyvinyl alcohol: *in vitro* study of leukocyte adhesion in the pulsatile flow model. *Sovremennye tekhnologii v medicine* 2024; 16(2): 40. doi: 10.17691/stm2024.16.2.04

КСЕНОТРАНСПЛАНТАТ РОГОВИЦЫ ИНДЕЙКИ КАК ОПТИМАЛЬНЫЙ ДОНОРСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ КСЕНОКЕРАТОПЛАСТИКИ

Борзенко С.А., Чурилов А.А., Керимов Т.З. (Москва)

Актуальность

Кератопластика трупным донорским человеческим материалом на сегодня остается основным способом лечения поражений роговицы

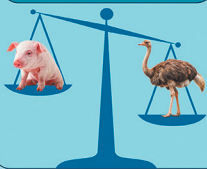
В мире около 12,7 миллионов человек стоят в листе ожидания на трансплантацию роговицы

На 70 пациентов, нуждающихся в кератопластике, приходится 1 роговица



Ксенотрансплантация = решение проблемы дефицита трупных донорских человеческих роговиц

В 2016 году ученые из Китая сравнили эффективность ксенотрансплантации роговицы свиной и страуса к кролику



Роговицы страуса демонстрируют значительно лучшие результаты прозрачного приживления по сравнению с роговицей свиной при ксенотрансплантации кролику



Несоответствие свиной роговицы человеческой

Толщина	660-990 мкм
Гистология	Отсутствие Боуеновой мембраны
Профиль	Одинаковая толщина центра и периферии
Рефракция	38 диоптрий
Иммунитет	Пересадка нативной роговицы свиной вызывает выработку интерлейкинов, хемокинов и активирует Т-иммунитет

1. Han H., Cooper D.K. Xenotransplantation—the future of corneal transplantation? *Cornea*, 2011.
2. Toon C.H., Choi H.J., Kim M.K. Corneal xenotransplantation: Where are we standing? *Prog Retin Eye Res.* 2023.
3. Toon C.H., Choi S.H., Choi H.J. [et al.] Long-term survival of full-thickness corneal xenografts from α1,3-galactosyltransferase gene-knockout miniature pig in non-human primates. *Xenotransplantation*. 2020.
4. Toon C.H., Choi S.H., Lee H.J. [et al.] In vitro characteristics and in vivo outcome of α1,3-galactosyltransferase gene-knockout miniature pig cornea in full-thickness corneal xenotransplantation using nonhuman primates. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018.

Ксенотрансплантация роговицы птицы



Диссертация на тему: «Экспериментальные исследования по пересадке гетерогенной роговой оболочке»
город: Куйбышев, 1956 г.
автор: Аркадий Павлович Нестеров

Аркадий Павлович Нестеров
(23 июня 1923 – 7 декабря 2009)

Использование птичьего ксеноматериала во время трансплантации способствует наиболее благоприятному исходу ксерокератопластики

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: Обосновать возможность применения роговицы индейки как потенциального ксеноматериала для ксерокератопластики

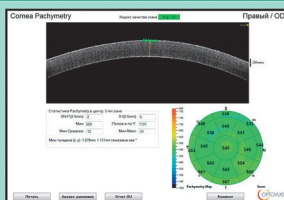
Материалы и методы



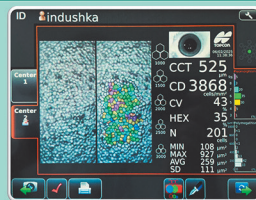
Материалы и методы



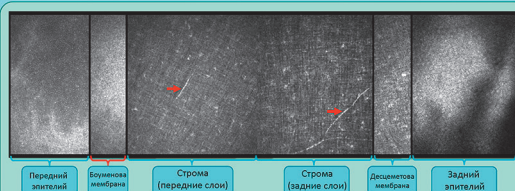
РЕЗУЛЬТАТЫ



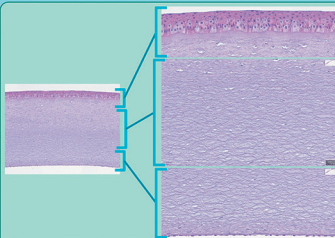
Оптическая когерентная томография глазного яблока индейки
Толщина роговицы в центральной зоне 529 мкм, диаметр 10,2 мм



Эндотелиальная микроскопия роговицы индейки
Плотность эндотелиальных клеток 3868 клеток/мм², толщина роговицы 525 мкм



Конфокальная микроскопия роговицы индейки
Роговица индейки представлена основными слоями, характерными для роговицы человека



Гистологическое исследование роговицы индейки
Отмечено наличие всех слоев, характерных для человека, верифицировано наличие мембраны Боумена

ВЫВОДЫ

- В ходе оптической когерентной томографии установлено, что средняя толщина роговицы индейки практически соответствует человеческой и составляет, в среднем, 510 ± 26,5 микрон. Диаметр роговицы составляет 10,2 ± 0,2 мм, что достаточно для проведения селективных видов кератопластики.
- Впервые изучены анатомо-топографические особенности строения глаза индейки при помощи ультразвуковой биомикроскопии, в частности, полученные данные о передне-заднем размере глаза индейки, глубине передней камеры и толщине хрусталика практически соответствуют глазу человека.
- В результате анализа полученных данных на эндотелиальном микроскопе установлено, что плотность эндотелиальных клеток индейки аналогична человеческой и составляет, в среднем, 3768 ± 388 клеток / мм² по данным автоматизированного режима исследования.
- По данным конфокальной микроскопии роговица индейки повторяет общую структуру роговицы человека, однако имеет уникальный состав глубоких слоев стромы, отличающийся от человеческого меньшим количеством нервных волокон и меньшим количеством кератоцитов.
- Рефракционные характеристики роговицы индейки отличаются от человеческой и в среднем сила преломления роговицы индейки составляет 56,11 ± 4,76 диоптрий.
- Анатомо-топографические, рефракционные, электронно-микроскопические и гистологические характеристики позволяют отметить значительное сходство строения роговицы индейки и человека, а также охарактеризовать роговицу индейки как перспективный донорский ксеноматериал для ксерокератопластики, требующий дальнейшего изучения для возможности применения в реконструктивной хирургии роговицы.
- Впервые показана возможность формировать ксенотрансплантаты для передней послойной кератопластики из роговицы индейки при помощи стандартного оборудования Глазного тканевого банка.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТРЕХМЕРНОЙ НАНОСТРУКТУРЫ МИОЦИТОВ КРЫСЫ ПРИ ПОМОЩИ СКАНИРУЮЩЕЙ ЗОНДОВОЙ НАНОТОМОГРАФИИ



Ефимов А.Е.¹, Миленин Т.К.², Подболотова Е.И.¹, Грудинин Н.В.¹, Агапова О.И.¹, Агапов И.И.¹

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

²ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва

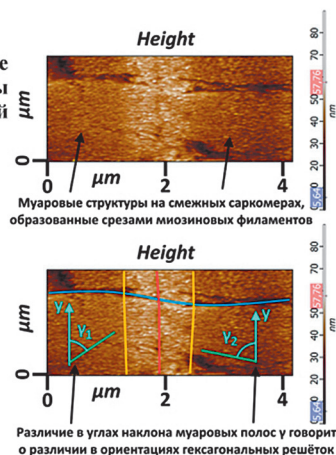
Введение

Механизм сократительной активности мышечных волокон, в основе которого лежит взаимодействие регулярных решеток актиновых и миозиновых миофиламентов внутри миофибрилл – является одним из фундаментальных биологических механизмов, отвечающих за двигательные функции. Применение уникального комплексного метода трехмерного анализа наноструктуры - сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ) позволяет изучать важные особенности наномасштабной организации и взаимодействия миофиламентов в миоцитах, остающиеся не исследованными систематически на сегодняшний день. В рамках данного исследования была решена задача разработки методики для выявления особенностей и закономерностей изменений взаимной ориентации решеток актин-миозиновых волокон в смежных саркомерах на протяжении миофибрилл. Упорядоченность ориентаций гексагональных решеток актин-миозиновых волокон может различаться у различных биологических видов, а также в мышечных клетках различных органов одного и того же организма. В данном случае в качестве объектов исследования использованы образцы скелетных мышечных тканей здоровых крыс породы Вистар.

Материалы и методы

Фрагменты мышечных волокон поясничной мышцы крысы помещались в кардиоплегический раствор Кустодиол при температуре 4°C, в растянутом состоянии на металлических пластинах при помощи хирургических зажимов выполнялась отмывка от крови данным раствором. Волокна фиксировались при помощи 2% раствора глутаральдегида в фосфатном буфере, затем дегидратировались методом проводки по спиртам и заливались либо в эпоксидную, либо в акрилатную (Lowicryl HM20) заливочную среду. Для решения поставленной задачи с использованием сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) был проведен анализ муаровых структур на СЗМ-изображениях поверхности продольных срезов миофибрилл в клетках мышечной ткани после среза ультрамикротомом, что позволило разработать алгоритм вычисления угловой ориентации гексагональных актин-миозиновых решеток.

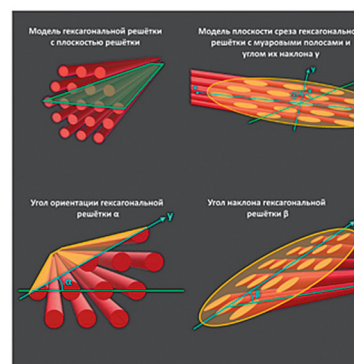
Рис.1 СЗМ-изображение среза миофибриллы препарата скелетной мышцы крысы



Результаты

Разработана методика вычисления угловых ориентаций гексагональных решеток по муаровым структурам на изображениях срезов саркомеров. Для этого была построена модель среза гексагональной решетки, и в ней определены углы α , β и γ .

Рис.2 Модель среза гексагональной решетки



Было получено уравнение, позволяющее найти ориентацию решетки по углу наклона решетки и углу наклона муаровых полос на изображении среза.

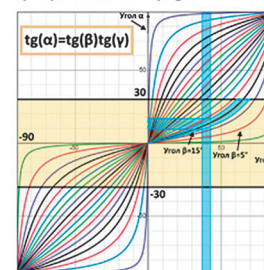
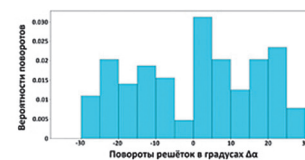


Рис. 3 График зависимости ориентации гексагональной решетки α от углов β и γ .

По результатам расчетов выявлена низкая степень согласованности ориентаций миозиновых решеток вдоль миофибрилл в скелетных мышцах крысы.

Рис. 4 Распределение углов поворота взаимных ориентаций $\Delta\alpha$ гексагональных решеток смежных саркомеров вдоль миофибрилл.



Заключение

Анализ ориентаций решеток в смежных саркомерах позволил впервые в научной практике получить уникальные данные об их взаимных ориентациях на протяжении миофибрилл. Выполнен статистический анализ полученных результатов с целью выявления закономерностей изменений ориентаций решеток миофиламентов в миофибриллах миоцитов крысы. Разработанные подходы и алгоритмы могут в дальнейшем быть применены для исследований особенностей наноструктуры кардиомиоцитов миокарда, и новых критериев, перспективных для разработки методов нанодиагностики патологических состояний.

Исследование выполнено при поддержке РФФ (грант 24-24-20113).

РАЗРАБОТКА БИОАКТИВНЫХ БАРЬЕРНЫХ МЕМБРАН НА ОСНОВЕ ЭЛАСТИНОВЫХ МАТРИЦ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ

Звягина А.И.^{1,2}, Фадеева И.С.¹, Тетерина А.Ю.², Минайчев В.В.^{1,2}, Смирнов И.В.², Салынкин П.С.¹, Кузнецова А.О.³, Кобякова М.И.¹, Пятина К.В.^{1,2}, Князев С.В.¹, Смирнова П.В.²

¹ ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН

² ФГБУН Институт металлургии и материаловедения им. А. А. Байкова РАН

³ ФГБОУ ВПО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова



Барьерные мембраны (БМ) широко применяются в челюстно-лицевой хирургии для направленной регенерации тканей. Однако существующие коммерческие мембраны могут демонстрировать низкую биоинтеграцию и осложнения. Ключевым фактором успешного восстановления тканей является способность материала индуцировать ангиогенез. В связи с этим интерес представляет эластин, поскольку он обладает выраженными ангиогенными свойствами. Исходя из этого, перспективным направлением является разработка барьерных мембран на основе эластиновых матриц.

Целью данной работы являлось получение и исследование БМ на основе эластиновых матриц из двух ксеногенных источников

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

Для исследования были получены БМ на основе эластиновых матриц из двух ксеногенных источников (из аорты – **группа А**, и из связочного аппарата перикарда – **группа СА**), обработанных методом высокотемпературной экстракции (автоклавирование при 103-110 кПа в течение 7 ч.).

- Измерение остаточного ДНК донора
- Исследование цитотоксического эффекта БМ *in vitro*
- Оценку биосовместимости *in vivo* проводили в модели гетеротопической имплантации крысам (wistar ♂, 200±10 гр.) на срок 8 и 13 недель
- Дифференциальный гистохимический анализ материалов

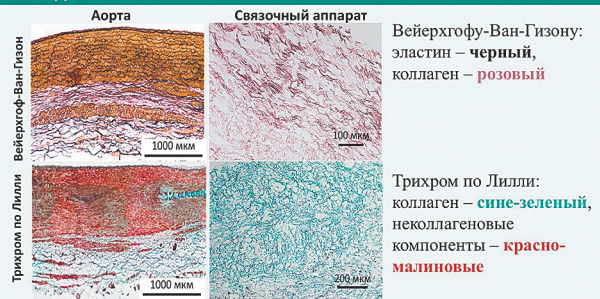


Рисунок 1. Микрофотографии эластиновых матриц после обработки

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Таблица 1. Анализ полученных эластиновых матриц

Эластиновые матрицы	Количество ДНК, нг/мг	Цитотоксичность, % выживаемости
А	567,7 ± 81,8	>85%
СА	23,12 ± 6,4	>85%

Анализ степени биоинтеграции материалов после имплантации

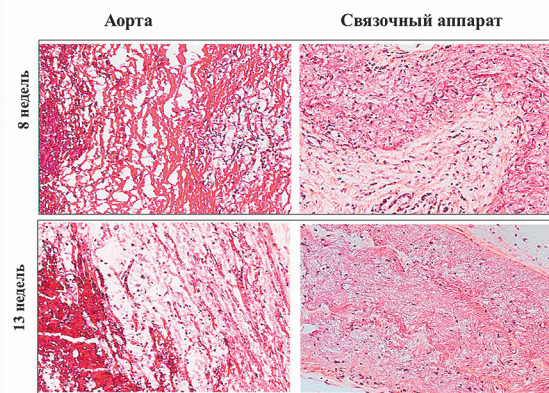


Рисунок 2. Микрофотографии эластиновых матриц, окрашенных Н&Е после гетеротопической имплантации. Ядра клеток – темно-фиолетовые, компоненты матрикса – розовые.

Анализ наличия ангиогенеза и ремоделирования материалов после имплантации

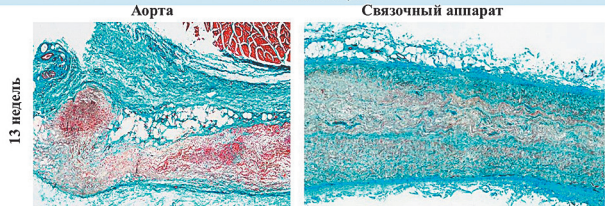


Рисунок 3. Микрофотографии эластиновых матриц, окрашенных трихром по Лилли после гетеротопической имплантации. Коллаген – сине-зеленый, ядра клеток – черно-коричневые, неколлагеновые компоненты – красно-малиновые

Анализ степени кальцификации материалов после имплантации

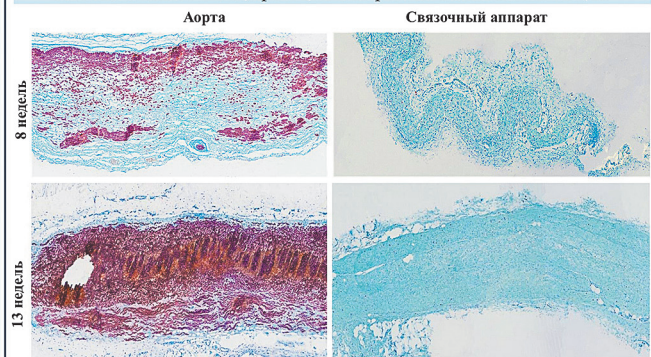


Рисунок 4. Микрофотографии эластиновых матриц, окрашенных по МакГи-Расселу после гетеротопической имплантации. Соли кальция – темно-фиолетовые/красно-малиновые, фон – голубой.

ВЫВОД:

Эластиновые БМ, полученные из связочного аппарата перикарда, в виду выраженного ангиогенного эффекта и быстрой интеграции с организмом, обладают высоким потенциалом к использованию, в частности в тех случаях, когда необходимы восстановление или аугментация больших объемов десны. При этом аорта является неподходящим материалов для получения эластиновых БМ для вышеуказанных целей. Между тем, выраженная минерализация может свидетельствовать об опосредованном остеогенном действии и потенциальной возможности использования данных БМ в качестве импланта надкостницы, однако методы обработки и изготовления подобных БМ требуют дальнейшей доработки.

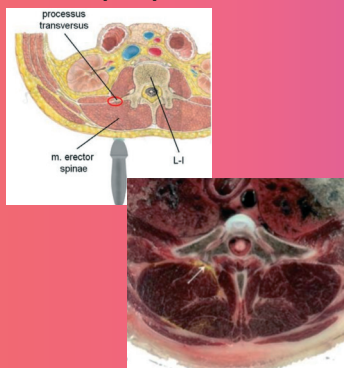


Работа выполнена с использованием приборной базы ЦКП ИТЭБ РАН при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям.

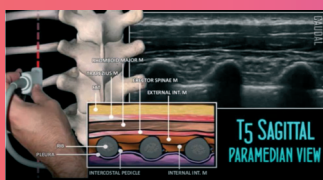
Выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект №24-73-10208)

БЛОКАДА МЫШЦ ВЫПРЯМЛЯЮЩИХ ПОЗВОНОЧНИК (ESP) В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ.

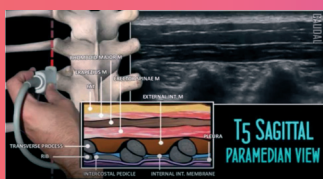
Анатомия пространства мышц выпрямляющих позвоночник (ESP-пространства)



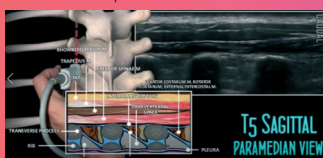
Методика выполнения ESP-блокады [1]



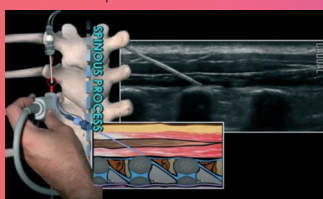
УЗ-сканирование на уровне ребёр



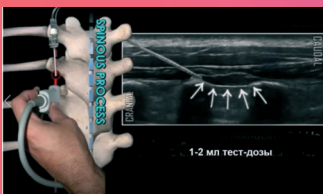
УЗ-сканирование на уровне ребёрно-поперечного сочленения



УЗ-сканирование на уровне поперечных отростков позвонков



Введение иглы под УЗ-контролем до касания с поперечным отростком



Введение анестетика под УЗ-контролем в ESP-пространство

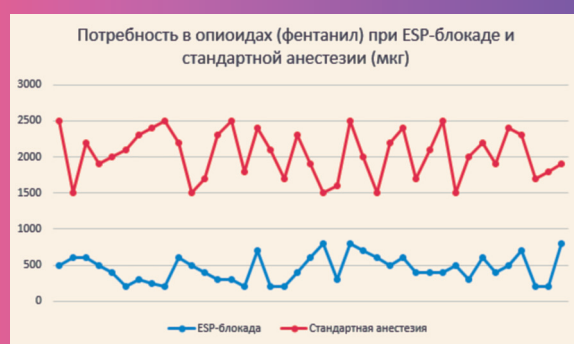
И.В. Горбанев, А.А. Жидейко, С.А. Введенский
Филиал ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, г. Волжский

Цель исследования: изучить непосредственные результаты применения блокады мышц выпрямляющих позвоночник (Erector Spinae Plane - ESP) в анестезиологическом обеспечении кардиохирургических операций, а также трансплантации солидных органов.

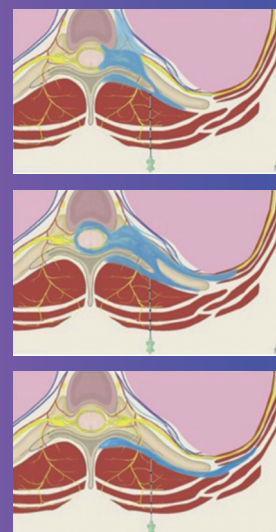
Материалы и методы: в филиале ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ в г. Волжском за период с 11.11.2024 по 12.05.2025г. 40 пациентам (женщины:мужчины=14:26, средний возраст 66(±19) лет) в рамках анестезиологического обеспечения во время подготовки к оперативному вмешательству была выполнена ESP-блокада. Структура операций: 26 кардиохирургических вмешательства с ИК (АКШ, клапанные вмешательства, в т.ч. комбинированные), 2 трансплантации сердца, 3 трансплантации печени (ОТПП), 1 родственная трансплантация почки (АТПП), 6 TAVI, 1 лапароскопическая нефрэктомия (ЛНЭ).

После постановки периферического венозного катетера пациент усаживался на операционном столе с подставкой под ноги в согнутое в пояснице положение с опорой локтей на бедра. Далее пациенту последовательно под УЗ-навигацией в сагиттальной плоскости билатерально выводился поперечный отросток T5 (T7 – для ОТПП, T10 – для АТПП и ЛНЭ), после чего в каудальном направлении под УЗ-контролем пациенту проводилась игла 18 Fr (или игла Туохи для ОТПП и АТПП) до соприкосновения с поперечным отростком. После соприкосновения пациенту проводилась аспирационная проба и, при отрицательном результате, под УЗ-контролем начиналось введение 20 мл 0,5% раствора ропивакаина с добавлением к нему адреналина - 100 мкг и дексметомидина - 50 мкг. После болюсного введения пациентам с ОТПП и АТПП через иглу Туохи проводился гибкий катетер для послеоперационного введения анестетика. Далее пациент по стандартной методике готовился к оперативному вмешательству, однако планомерно фентанил вводился только на интубацию и кожный разрез по 100 мкг. В дальнейшем потребность в опиоидных анальгетиках определялась по комплексной оценке потребности в них – оценивались вариabельность сердечного ритма, данные BIS-мониторинга, уровень CO₂ на выдохе, уровень АД.

Результаты: у всех пациентов отмечалась низкая потребность в дополнительном введении фентанила (0–900 мкг, в среднем 300 мкг). У 34 пациентов послеоперационный уровень боли при пробуждении составил 5 и менее баллов по визуальной аналоговой шкале оценки боли (ВАШ). У 4 пациентов отмечался умеренный уровень боли по ВАШ – 6–7 баллов и, только, у 2 отмечался высокий уровень боли – 8–9 баллов по ВАШ (обоим пациентам выполнялась TAVI). Все пациенты выписаны из стационара, средний послеоперационный койко-день 15(±5) дней.



Варианты распространения анестетика при проведении ESP-блокады [2]



Выводы: метод ESP является эффективным способом обеспечения анальгезии при анестезиологическом обеспечении кардиохирургических операций, а также трансплантации солидных органов. Метод позволяет снизить потребность в опиоидных анальгетиках в интра- и послеоперационном периоде у большинства пациентов, а также достаточно прост в освоении врачами и внедрении в рутинную практику отделения анестезиологии-реанимации.

1. Лахин Р. Е. Мастер класс лечения боли под ультразвуковым контролем: Erector Spinae Plane Block (ESP-block) // XVII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. – М., 2025.
2. Tulgar S. et al. Efficacy of bilateral erector spinae plane block in the management of pain: current insights //Journal of pain research. – 2019. – С. 2597-2613.



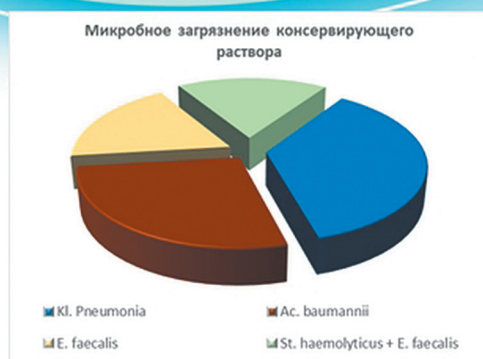
ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ У ДОНОРА С БЬЮЩИМСЯ СЕРДЦЕМ

Шестюк А.М., Лавринюк Р.П., Панько С.В.
УЗ «Брестская областная клиническая
больница»
г. Брест, Республика Беларусь.

Цель исследования: оценить особенности микробной контаминации пульмональных сосудистых аллографтов, полученных во время мультиорганного забора.

Материалы и методы. Изучены результаты регулярного микробиологического исследования консервирующего раствора при «влажном» хранении 51 аллографта из легочной артерии при температуре +4°C.

Результаты. Микробное загрязнение консервирующего раствора зафиксировано в 11 из 51 случаев (21,5%).



Частота положительных посевов консервирующего раствора, в котором хранился аллографт из легочной артерии, возрастала при увеличении времени пребывания донора в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Отрицательные посевы проб консерванта зарегистрированы при сроке лечения в отделении интенсивной терапии и реанимации до 3 дней (95% ДИ/Q1-Q3 составил 2-5 дней), положительные – при сроках более 6 дней (95% ДИ/Q1-Q3 составил 5,1-6,8 дней) ($p=0,027$).

Заключение. Наш опыт указывает, что на частоту микробной контаминации донорских органов и тканей, в частности аллографта из легочной артерии, оказывает влияние удлинения сроков пребывания пациента в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии вне зависимости от вида микробного агента.



Комплемент-ингибирующая терапия при трансплантации почки детям – мультицентровое исследование

Гаджиева П.М.¹, Цирульникова О.М.^{1,2}, Сайдулаев Д.А.¹, Дулуш А.Т.¹, Жариков А.А.¹, Карташев А.А.¹, Эмирова Х.М.⁵, Музуров А.Л.⁵, Генералова Г.А.⁵, Трофимова А.Г.³, Покшубин А.Б.⁴, Молчанова Е.А.⁴, Готье С.В.^{1,2}

1 - ФГБУ «НМИЦ ТИО им. А.К. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 2 - ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
 3 - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 4 - Российская детская клиническая больница — филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 5 - ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ»

Введение

Трансплантация почки у детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) традиционно сопровождается высоким риском рецидива заболевания и, как следствие, потерей трансплантата. С развитием комплемент-ингибирующей терапии (экулизумаб, равулизумаб) прогноз существенно улучшился. Согласно отчёту KDIGO Complement Conference 2024 [1], раннее подавление терминального комплекса C5b-9 является патогенетически обоснованной стратегией профилактики тромботической микроангиопатии (ТМА) после трансплантации. Несмотря на накопленный клинический опыт, остаются нерешёнными вопросы длительности терапии, критериев отмены и стратификации рисков. Настоящее мультицентровое исследование призвано восполнить данный пробел в российской педиатрической популяции.

Цель

Оценить безопасность и эффективность профилактической анти-C5-терапии у детей с аГУС после трансплантации почки.

Показатели	M ± SD	95% ДИ	n	min	max
age	8,74 ± 4,82	6,84 – 10,65	27	1,00	18,00
weight	26,54 ± 13,83	21,07 – 32,01	27	8,00	58,00
GFR	68,37 ± 37,55	53,52 – 83,22	27	0,00	159,00

Таблица 1 - Описательная статистика количественных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Diagnos	aHUS	27	100,0	87,2 – 100,0
liv deceased	deceased	16	59,3	38,8 – 77,6
	living	11	40,7	22,4 – 61,2
genetics	none	17	63,0	42,4 – 80,6
	CFHR1/3	5	18,5	6,3 – 38,1
	CFH	1	3,7	0,1 – 19,0
	TBHD	1	3,7	0,1 – 19,0
	C3	2	7,4	0,9 – 24,3
	CFHR5	1	3,7	0,1 – 19,0

Таблица 2 - Описательная статистика категориальных переменных

Показатель	Категории	GFR			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
genetics	none	76,00	63,00 – 90,00	17	0,177
	CFHR1/3	50,00	0,00 – 63,00	5	
	CFH	80,00	80,00 – 80,00	1	
	TBHD	53,00	53,00 – 53,00	1	
	C3	92,00	84,50 – 99,50	2	
	CFHR5	60,00	60,00 – 60,00	1	

Таблица 3 - Анализ расчётной скорости клубочковой фильтрации в зависимости от исходной мутации

Показатель	Категории	recurrence		p
		none	recurrence	
liv deceased	deceased	16 (64,0)	0 (0,0)	0,157
	living	9 (36,0)	2 (100,0)	

Таблица 4 - Анализ liv|deceased в зависимости от recurrence

Материалы и методы

В исследование включено 27 детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, перенесших трансплантацию почки с 2015 по 2025 год в трех центрах. В ФГБУ НМИЦ ТИО им. академика В.И.Шумакова выполнено 18 трансплантаций, в НМИЦ здоровья детей - 4, в ФГАОУ ВО РНИМУ РДКБ - 5 и находившихся под амбулаторным наблюдением не менее 6 месяцев после выполнения трансплантации и получавшие терапию экулизумабом во время и после выполнения трансплантации почки. Всем пациентам, включенным в данное исследование, проводился генетический скрининг системы комплемента. Выживаемость трансплантата цензурировалась по функции трансплантата при последнем наблюдении или смерти пациента.

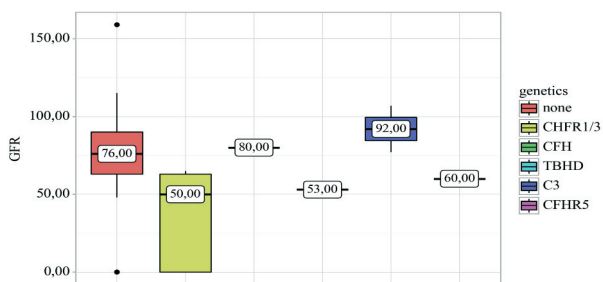


Рисунок 1 - Анализ расчётной скорости клубочковой фильтрации в зависимости от исходной мутации

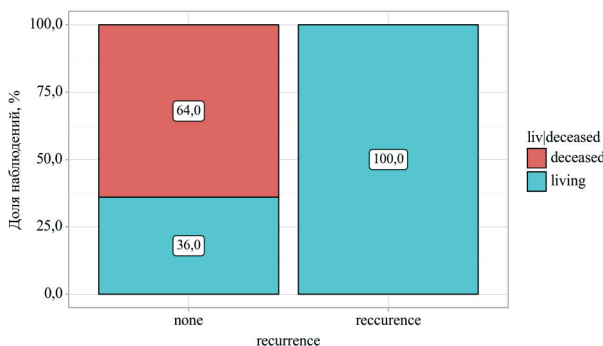


Рисунок 2 - Анализ liv|deceased в зависимости от recurrence

Результаты

В окончательную когорту вошли 27 пациентов (13 девочек, 14 мальчиков). Пять (18,5%) детей получали экулизумаб до трансплантации, 20 (74,0%) — за 1ч до реперфузии, 2 (7,5%) — при раннем рецидиве. Средняя продолжительность наблюдения составила 5,8 ± 2,7 года. Не было никаких существенных различий в исходных демографических и клинических характеристиках между группой экулизумаба и группой, не получавшей экулизумаб. Пациенты, получавшие профилактический/ранний экулизумаб, имели меньшую вероятность потери трансплантата по сравнению с теми, кто не получал экулизумаб. Успешная отмена экулизумаба была предпринята у 17 пациентов, только у 1 пациента наблюдалось снижение СКФ без системной ТМА, с последующей стабилизацией состояния на фоне возобновления терапии экулизумабом. В двух случаях отмечено развитие тяжелой дисфункции трансплантированной почки не ассоциированной с ТМА. Шансы рецидива заболевания вне зависимости от выявленной мутации были выше в группе родственной трансплантации, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,376 – 200,546).

Заключение

Профилактическое или раннее введение экулизумаба после трансплантации почки у детей с аГУС ассоциируется с высокой выживаемостью трансплантата и низкой частотой рецидива заболевания. Решение об отмене препарата должно приниматься с учётом генетического профиля комплемента, клинических маркеров и под тщательным мониторингом.

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, Pfalzer MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
5. *Русскоязычная монография*
Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. М.: МИА (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).

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2025 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ»

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

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

Современные представления о сосудистых осложнениях после трансплантации почки (обзор литературы) № 1 (8–16)

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

Применение комбинированной методики эндоскопического лечения пациентов с бронхиальными стенозами после трансплантации легких с использованием тулиевого лазера, баллонной дилатации, криоабляции, стентирования № 1 (17–22)

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

Неблагоприятные эффекты иммуносупрессивной терапии после пересадки почки № 1 (23–31)

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

Лапароскопическая резекция печени у живого донора с получением трансплантата S2 и использованием флуоресцентной навигации № 1 (32–39)

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

Анализ распространенности и роли дезадаптивного ремоделирования левого желудочка сердца в риске развития ранней дисфункции почечного трансплантата № 1 (40–49)

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

Эндоскопическое лечение саркомы Капоши у реципиента сердца № 1 (50–54)

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

Клиническое наблюдение трансплантации печени пациенту с пересаженной почкой, гепатоцеллюлярным раком и ишемической болезнью сердца № 1 (55–62)

Е.С. Столяревич, Е.Т. Егорова, Н.П. Можейко, Д.А. Сайдулаев

Патология почечного трансплантата и факторы, определяющие темпы ее прогрессирования № 1 (63–73)

С.В. Готье, Н.В. Грудинин, А.Р. Монахов, М.А. Болдырев, В.К. Богданов, Д.М. Бондаренко, С.И. Зубенко, Н.П. Можейко, М.Г. Минина, О.М. Цирульникова

Комбинированная последовательная гипотермическая оксигенированная и нормотермическая машинная перфузия трансплантата печени от донора с расширенными критериями: первый в РФ опыт применения в клинической практике № 2 (8–22)

В.С. Дайнеко, Д.Д. Федотова, А.Н. Ананьев, И.В. Ульянкина, И.В. Логинов, Д.В. Фитро, А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин, М.Е. Малышев, В.Н. Кравчук, О.Н. Резник, Д.В. Кандыба, С.Ф. Багненко, В.А. Мануковский

Трансплантация почки пациентам с аутосомно-доминантным поликистозом почек: хирургическая тактика, ближайшие и отдаленные результаты № 2 (23–30)

А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, З.А. Багателья, Д.А. Макеев, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева

Флуоресцентная визуализация кровоснабжения гепатикохоледоха с помощью индоцианина зеленого в профилактике билиарных осложнений трансплантации печени: обоснование необходимости и результаты применения № 2 (31–38)

К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, Р.А. Ибадов

Случай успешной трансплантации печени пациенту с критически низкой массой тела № 2 (39–45)

А.В. Новожилов, С.Е. Григорьев, О.Ю. Яковлева, С.А. Ежикеев

Программа трансплантации почки в Иркутской области № 2 (46–53)

И.И. Тилеубергенов, А.А. Иванова, А.Л. Долбов, О.А. Герасимова, А.Р. Шералиев, В.Н. Жуikov, Д.А. Гранов

ПЭТ-КТ с ¹⁸F-FMISO в диагностике гипоксии трансплантата печени № 2 (54–59)

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

История педиатрической трансплантации печени: от истоков до современности № 3 (33–45)

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

Применение протоколов ускоренного восстановления после хирургического вмешательства (ERAS) в трансплантации печени № 3 (46–54)

Е.В. Дубинина, М.С. Нестерова

Отдельные психологические характеристики пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при подготовке к трансплантации донорской почки № 3 (55–65)

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

Индукция иммуносупрессии при трансплантации печени с использованием внутрипортального введения мезенхимальных стволовых клеток № 3 (66–77)

- С.Н. Хостелиди, О.В. Шадривова, М. Тен, М.А. Зайцев, Е.В. Шагдилеева, Е.А. Десятник, Т.С. Богомолова, С.М. Игнатьева, Ю.В. Борзова*
Клинико-лабораторные особенности инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов внутренних органов: описание клинического случая, анализ данных регистра и обзор литературы № 3 (78–87)
- Н.М. Джураева, А.А. Давидходжаева*
Анализ корреляции показателей радионуклидной сцинтиграфии и объемной МСКТ-перфузии почек при выборе донора для родственной трансплантации почки № 3 (88–96)
- М.А. Болдырев, А.Р. Монахов, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, С.И. Зубенко, В.Р. Салимов, Д.М. Бондаренко, Н.П. Можейко, Н.М. Юсуф, М.Г. Минина, О.М. Цирульников, С.В. Готье*
Комбинированная машинная перфузия и безышемическая имплантация печени от доноров высокого риска: первый опыт применения в России № 4 (8–23)
- О.А. Герасимова, Н.В. Марченко, И.И. Тилеубергенов, В.Н. Жуйков*
Рациональный выбор поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени № 4 (24–30)
- В.А. Бердинский, Е.С. Иванова, В.Е. Виноградов, Н.Ф. Фролова, О.Н. Котенко, Л.Ю. Артюхина, И.В. Дмитриев, П.А. Дроздов*
Влияние вида диализной терапии перед трансплантацией почки на первые два года посттрансплантационного периода № 4 (31–40)
- М.Т. Беков, И.В. Пашков, Е.Ф. Шигаев, К.С. Смирнов, Р.А. Латыпов, Д.О. Олешкевич*
Клинический случай успешного эндоскопического лечения синдрома Суайра–Джеймса–Маклеода № 4 (41–47)
- М.Г. Минина, Д.А. Банкеев, А.Б. Зулкарнаев, В.С. Богданов, Э.А. Тенчурина, В.М. Севостьянов*
Риск утраты трансплантата: однофакторный и многофакторный анализ при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями № 4 (48–56)
- С.С. Кариев, Ф.Р. Насыров, Ш.Ш. Шавахабов, С.Х. Ибрагимов, З.Т. Маткаримов, Э.Р. Ибадов*
Клиническое течение эректильной дисфункции и репродуктивное здоровье у пациентов после трансплантации почки № 4 (57–66)
- К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, М.М. Насыров, А.Р. Монахов, П.М. Гаджиева, С.А. Мاستютин*
Педиатрическая трансплантация печени в Узбекистане: первый клинический случай и анализ результатов. № 4 (67–73)

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

- И.И. Муминов, А.А. Юсова, Н.Н. Колоскова, А.О. Шевченко, Р.Ю. Бангаров, М.С. Нестерова*
Интегральная оценка качества жизни реципиентов трансплантированного сердца: опыт НИИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова № 1 (74–83)
- Г.Б. Мороз, Д.А. Сирота, А.В. Гусева, А.В. Фомичев, Е.Э. Кливер*
Применение аортального криосохраненного гомографта для подключичной канюляции при ЭКМО № 1 (84–89)
- Д.В. Рябцев, А.С. Иванов, М.Т. Беков, Е.А. Спирина, В.Н. Попцов, Е.С. Кавардакова, А.Ч. Чартаев, С.В. Готье*
Трансплантация сердца ребенку после операции Фонтена № 2 (60–68)
- С.В. Спиридонов, А.И. Цыркунов, М.Г. Колядко, И.С. Сивец, Ю.П. Островский*
Влияние несовпадений по антигенам МНС на развитие раннего посттрансплантационного острого криза отторжения донорского сердца № 2 (69–80)
- А.С. Бучнев, А.П. Кулешов, А.А. Дробышев, В.А. Еленкин, Г.А. Шевченко, Н.В. Грудинин*
Стеновые исследования малогабаритного осевого насоса для имплантации пациентам с малыми антропометрическими показателями № 2 (81–88)
- Р.Ю. Бангаров, Т.А. Халилулин, В.М. Захаревич, Ш.Р. Галеев, Г.В. Набиев*
Длительная механическая поддержка кровообращения: исторический путь, современные достижения и перспективы № 2 (89–99)
- Ю.В. Сапронова, Т.А. Халилулин, Н.А. Ручьева, Н.Н. Колоскова, С.А. Саховский, А.С. Токарь, Б.Л. Миронков*
Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике поражения коронарных артерий трансплантированного сердца: обзор литературы № 3 (97–109)
- Ф.А. Гладких, А.В. Царьков, М.Д. Нурждин, Ю.В. Малиновский, Ю.М. Марченко*
Опыт лечения первичной дисфункции трансплантата после трансплантации сердца № 3 (110–116)
- А.П. Кулешов, Н.В. Грудинин, А.С. Бучнев, В.А. Еленкин, Д.Н. Шилкин, В.К. Богданов*
Оценка гемолиза крови при оптимизации крыльчатки центробежного насоса RotaFlow № 3 (117–124)
- А.П. Кулешов, Н.В. Грудинин, А.С. Бучнев*
Оптимизация ротора центробежного насоса RotaFlow № 3 (125–133)
- В.Н. Попцов, Д.В. Рябцев, Е.А. Спирина, А.А. Кузнецова, В.В. Колядина, А.Ч. Чартаев, А.С. Епремян, А.К. Солодовникова, А.С. Игнаткина, Я.С. Карина*
Неотложная имплантация левожелудочкового обхода у детей с дооперационной краткосрочной механической поддержкой кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации № 4 (74–86)
- В.К. Богданов, Ц. Лян, Ч. Лонг, Д.М. Бондаренко, В.А. Еленкин, А.П. Кулешов, Н.В. Васильев, Н.В. Грудинин*
Оценка эффективности новой полипропиленовой мембраны для мембранной оксигенации крови № 4 (87–94)

В.Ю. Мурылев, П.М. Елизаров, П.А. Дроздов, Г.А. Куковенко, М.П. Елизаров, А.В. Музыченко, Г.С. Михайляни, С.С. Алексеев, А.И. Руднев, К.Г. Яковлев, Д.О. Голубкин
 Клинический случай тотального эндопротезирования тазобедренного сустава пациенту с трансплантированным сердцем и высокой коморбидностью..... № 4 (95–102)

А.И. Сырбу, А.О. Шевченко, Н.В. Грудинин, А.С. Бучнев
 Развитие гибридных моделирующих комплексов с учетом результатов математического моделирования и оптимизации систем вспомогательного кровообращения..... № 4 (103–109)

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТочНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Н.В. Баранова, А.С. Пономарева, А.Д. Белова, Л.А. Кирсанова, Д.Д. Филин, Е.А. Немец, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов
 Скаффолд на основе децеллюляризованной печени свиньи для поддержания жизнеспособности и функции островков Лангерганса..... № 1 (90–102)

А.Д. Белова, Е.А. Немец, Д.Д. Филин, А.С. Пономарева, Л.А. Кирсанова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов
 Химическая децеллюляризация ткани печени свиньи путем двухэтапной обработки поверхностно-активными и осморегулирующими веществами способствует повышению сохранности структуры внеклеточного матрикса печени..... № 1 (103–113)

Ю.Б. Басок, А.С. Пономарева, Н.В. Грудинин, Д.Н. Круглов, В.К. Богданов, А.Д. Белова, В.И. Севастьянов
 Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы (систематический обзор)..... № 1 (114–134)

А.И. Звягина, К.В. Пятина, В.В. Минайчев, М.И. Кобякова, Я.В. Ломовская, А.С. Сенотов, А.Ю. Тетерина, И.С. Фадеева
 Исследование гистоархитектоники бычьего перикарда как основного материала, используемого в реконструктивной хирургии и биопротезировании..... № 1 (135–144)

Е.И. Подболотова, Л.А. Кирсанова, Е.Г. Кузнецова, Н.В. Грудинин, А.Р. Пацутин, О.И. Агапова, А.Е. Ефимов, Е.А. Немец, Ю.Б. Басок, И.И. Агапов
 Разработка и исследование биodeградируемых тканевых скаффолдов из натурального шелка № 2 (100–111)

Д.В. Булгин, И.С. Базаров, В.В. Хоминец, А.Л. Ковтун, Д.А. Иванов, Е.Ю. Радомская, А.А. Ширяев, Д.А. Зайчиков
 Применение аутологичных биоматериалов в комбинации с биосовместимыми матриксами для восстановления дефектов костной ткани (обзор литературы) № 2 (112–126)

Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, А.В. Миронов, А.Р. Шабаев, Е.С. Сардин, В.Г. Матвеева, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, Е.А. Торгунакова, Л.С. Барбараши
 Особенности преклинических испытаний тканеинженерных сосудистых протезов с биodeградируемой составляющей: результативность различных животных моделей – от крыс до приматов (проблемная статья) № 2 (127–138)

Н.В. Баранова, Л.А. Кирсанова, Г.Н. Бубенцова, А.С. Пономарева, А.О. Никольская, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов
 Влияние имплантации клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы на островковый аппарат крыс-реципиентов с сахарным диабетом I типа..... № 2 (139–147)

А.С. Умников, И.И. Глазко, Е.И. Балакин, А.С. Самойлов, В.И. Пустовойт
 Современные подходы в профилактике и лечении послеожоговых рубцов (систематический обзор) № 2 (148–162)

Н.В. Тишевская, Е.С. Головнева, Р.В. Тахавиев
 Лимфоцитарная РНК стимулирует физиологическую регенерацию и микроциркуляцию в щитовидной железе № 2 (163–170)

М.Ю. Шагидулин, Н.А. Онищенко, А.И. Костышева, И.А. Лычагин, А.О. Никольская, С.В. Готье
 Библиометрический анализ проблемы применения мезенхимальных стромальных клеток при острых и хронических заболеваниях печени..... № 3 (134–145)

А.С. Пономарева, Н.В. Баранова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов
 Биомиметики внеклеточного матрикса для тканевой инженерии поджелудочной железы № 3 (146–159)

Н.А. Онищенко, М.Ю. Шагидулин, А.А. Ванюкова, А.В. Кузьмина, А.О. Никольская, Е.А. Волкова, А.И. Костышева, И.А. Лычагин, К.А. Казанцева, М.Р. Ибрагимов, А.М. Григорьев, А.С. Пономарева, Ю.Б. Басок
 Мезенхимальные стромальные клетки при хронических фиброзирующих заболеваниях печени: роль в патогенезе и при терапевтическом применении № 4 (110–124)

Е.И. Подболотова, А.Р. Пацутин, Н.В. Грудинин, Е.А. Волкова, О.И. Агапова, А.Е. Ефимов, И.И. Агапов
 Исследование механических и структурных свойств шелковых скаффолдов для тканевой инженерии и реконструктивной хирургии..... № 4 (125–132)

ТРАНСПЛАНТОМИКА

Д.А. Великий, С.О. Шарипченко, А.О. Шевченко, О.П. Шевченко
 Молекулярная диагностика отторжения трансплантата у реципиентов сердца: векторы развития и перспективы клинического применения..... № 2 (171–178)

Р.М. Курабекова, О.М. Цирульникова, О.Е. Гичкун, И.Е. Пащикова, О.П. Шевченко
 Анализ связи уровня TGF-β1 в крови с носительством полиморфных локусов и гаплотипов rs1800469 и rs1800470 гена TGFβ1 у детей – реципиентов печени..... № 2 (179–188)

- Д.А. Великий, Ю.Б. Басок, Н.В. Грудинин, О.Е. Гичкун, А.П. Трашков, А.В. Варлачев, О.П. Шевченко*
Перспективные подходы к преодолению иммунологических и физиологических барьеров
в трансплантологии. Ксенотрансплантация № 4 (133–137)
- Р.М. Курабекова, О.Е. Гичкун, О.М. Цирульникова, И.Е. Паškова, М.С. Власов, С.В. Мещеряков, О.П. Шевченко,
С.В. Готье*
Связь развития посттрансплантационных осложнений с носительством полиморфного локуса
rs1800469 гена *TGFBI* у детей – реципиентов печени..... № 4 (138–145)

ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

- С.В. Готье, С.М. Хомяков*
Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра
Российского трансплантологического общества..... № 3 (8–32)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

- А.Б. Зулкарнаев, К.В. Былов, В.А. Степанов*
Первичная дисфункция артериовенозных фистул у пациентов на программном гемодиализе:
распространенность, факторы риска и влияние на отдаленные результаты..... № 1 (160–171)
- Ю.В. Семенова, Б.Л. Миронков, Я.Л. Поз, А.Г. Строков*
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек
на заместительной почечной терапии..... № 3 (160–172)
- С.В. Готье, С.М. Хомяков, О.М. Цирульникова, Н.В. Чеботарева, Д.Н. Круглов*
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 № 3 (173–203)
- 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*
Имплантация туннельного центрального венозного катетера для гемодиализа. Хирургические аспекты:
обзор литературы..... № 3 (204–215)
- А.В. Самбуров, Н.А. Хайбулина, Т.Л. Кулик, Ш.Р. Галеев*
Дислипидемия и стратегии медикаментозной гиполипидемической терапии у пациентов, получающих
заместительную почечную терапию: обзор литературы..... № 4 (158–172)

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

- К.О. Семаш*
Лапароскопическая и роботизированная резекция печени в аспекте родственного донорства.
Современное состояние и перспективы развития направления..... № 1 (145–159)
- 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*
Оптимальный температурный режим для длительной транспортировки донорского сердца:
экспериментальное исследование..... № 3 (216–224)
- 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*
Методика оценки эффективности консервации легких асистолического донора..... № 3 (225–231)
- А.Л. Липницкий, А.В. Марочков*
С-реактивный белок как показатель воспаления и инфекции у доноров со смертью мозга № 3 (232–237)
- Д.А. Банкеев, А.Б. Зулкарнаев, М.Г. Минина, В.С. Богданов, Э.А. Тенчурина, В.М. Севостьянов*
Трансплантация почек, полученных от доноров с расширенными критериями: первое в РФ когортное
многоцентровое исследование..... № 4 (146–157)

ИМПЛАНТАТЫ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

- Е.А. Сенокосова, Е.С. Прокудина, Р.А. Мухамадияров, Е.А. Великанова, Е.О. Кривкина, А.В. Миронов,
Е.С. Сардин, Л.В. Антонова*
Особенности ремоделирования заплат из полиуретана и ксеноперикарда на примере крупной
животной модели..... № 1 (172–182)
- А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Т.Н. Акентьева, Е.А. Овчаренко*
Патоморфологический и микробиологический анализ эпоксиобработанного биопротеза клапана,
функционировавшего 25 лет у пациента с ревматическим пороком сердца: клинический случай..... № 1 (183–187)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- М.А. Болдырев, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, А.Р. Монахов, С.В. Готье*
Комбинированная последовательная ex vivo перфузия трансплантатов печени от доноров
с расширенными критериями: современный взгляд на проблему..... № 2 (189–211)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, А.Х. Беитов, Е.А. Мальшев, Т.А. Леявина*

Профилактика синдрома ишемии-реперфузии в ренальной хирургии с использованием фумарата натрия: результаты и перспективы..... № 3 (238–245)

И.В. Паиков, Я.С. Якунин, К.С. Смирнов, В.К. Богданов, Н.П. Можейко, Л.А. Кирсанова, М.В. Ольховская, Н.В. Грудинин

Исследование эффективности протоколов прекондиционирования трансплантата легких при донорстве после остановки эффективного кровообращения на экспериментальной модели кроликов..... № 4 (173–182)

СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ*Е.Г. Кузнецова, Л.А. Саломатина, О.М. Курьлева, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*

Комплекс активаторов чрескожного переноса лекарственных веществ для полимерных трансдермальных терапевтических систем..... № 1 (188–197)

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

Влияние лучевой терапии органов средостения на 30-дневную летальность после кардиохирургических операций..... № 1 (198–208)

Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, А.Е. Костюнин, А.А. Хромов, А.Н. Стасев, Т.Н. Акентьева, М.П. Фокеева, О.Л. Барбараи, Т.В. Глушкова

Паттерны кальцификации биологических протезов клапанов сердца: кластеризация графических данных..... № 4 (183–195)

К.В. Шаталов, И.В. Арнаутова, С.В. Пацера, К.М. Джиджихия, Р.Р. Ахтямов, В.А. Болсуновский, Д.В. Зотов, Ю.В. Гусарова

Случай успешной коррекции тотальной недостаточности трикуспидального клапана и клапана легочной артерии с использованием гомографтов у пациентки после ранее выполненной радикальной коррекции двойного отхождения сосудов от правого желудочка..... № 4 (196–200)

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 29.12.25.

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 53302